

Том 69 №1 2023  
2023 VOL. 69 ISS. 1

ISSN 0375-9660 (PRINT)  
ISSN 2308-1430 (ONLINE)

Problems of Endocrinology

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический  
рецензируемый журнал



Эндокринологический  
научный центр



Российская  
ассоциация эндокринологов



[WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU](http://WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU)

**УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России  
ОО «Российская ассоциация эндокринологов»

**«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»**

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
Выходит 6 раз в год  
Основан в 1955 году

**ИНДЕКСАЦИЯ:****РИНЦ**

(Российский индекс научного цитирования),  
Web of Science  
(Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),

**SCOPUS,**

Chemical Abstracts,  
EBSCOhost,  
Ulrich's Periodicals Directory,  
Google Scholar,  
PubMed

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

**0,937**

**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

**Адрес:** 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11  
ЭФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ  
**E-mail:** probl@endojournals.ru  
**WEB:** <https://probl-endojournals.ru/>  
**Телефон:** 8 (495) 668-2079, доб. 5308

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»  
109518, г. Москва, 1-й Гриворонский пр-д, дом 4

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

Верстка А.И. Тюрина  
Оформление А.И. Тюрина  
Корректор Е.В. Селиверстова  
Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 11.01.2023 г.  
Подписано в печать 22.02.2023 г.  
Формат 60X90/8  
Печать офсетная  
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.  
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ  
Per. № 018338 от 17.12.98 г.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

**ПОДПИСКА:**

По каталогу «Роспечать»  
в любом отделении Почты России  
**71462** – для индивидуальных подписчиков  
**71463** – для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660 (Print)  
ISSN 2308-1430 (Online)

# Проблемы Эндокринологии

Том 69, №1

Январь-Февраль

2023

## ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

ДЕДОВ И.И., акад. РАН (Москва, РФ)

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., акад. РАН (Москва, РФ)

**НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва, РФ)  
ТРОШИНА Е.А., член-корр. РАН (Москва, РФ)  
БЕЗЛЕПКИНА О.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ПИГАРОВА Е.А., д.м.н. (Москва, РФ)

**ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ**

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н. (Москва, РФ)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)  
БАРКАН Ариэль, проф. (Мичиган, США)  
БЕЛОВАЛОВА И.М., к.м.н. (Москва, РФ)  
ВАКС В.В., проф. (Суиндон, Уилтшир, Англия, Великобритания)  
ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., проф. (Казань, РФ)  
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва, РФ)  
ВОЛЧКОВ П.Ю., к.б.н. (Москва, РФ)  
ВОРОХОБИНА Н.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)  
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., проф. (США)  
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)  
ГУСЕВ О.А., к.б.н., доцент (Япония)  
ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ДОГАДИН С.А., д.м.н., проф. (Красноярск, РФ)  
ДРЕВАЛЬ А.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ДУБИНИНА И.И., д.м.н., проф. (Рязань, РФ)  
КУЗНЕЦОВ Н.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, РФ)  
МОКРЫШЕВА Н.Г., член-корр. РАН (Москва, РФ)  
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ПЕТЕРКОВА В.А., акад. РАН (Москва, РФ)  
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
САЕНКО В.А., к.б.н., проф. (Нагасаки, Япония)  
САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
СТРОНГИН Л.Г., д.м.н., проф. (Нижний Новгород, РФ)  
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)  
СУРКОВА Е.В., д.м.н. (Москва, РФ)  
ТЮЛЬПАКОВ А.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ШЕСТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, РФ)  
УГРЮМОВ М.В., акад. РАН (Москва, РФ)  
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)  
ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)  
NEUMANN Н.Р.Н., проф. (Германия)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Проблемы эндокринологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.



**FOUNDERS & PUBLISHER**

Endocrinology Research Centre  
(Moscow, Russia)  
Russian Association of Endocrinologists

**INDEXATION**

Journal indexed in:  
RSCI (Russian Science Citation Index),  
Web of Science  
(Russian Science Citation Index – RSCI,  
BIOSIS Previews),  
SCOPUS,  
Chemical Abstracts,  
EBSCOhost,  
Ulrich's Periodicals Directory,  
Google Scholar,  
PubMed

|                   |                |              |
|-------------------|----------------|--------------|
| SCOPUS<br>metrics | CiteScore 2021 | <b>0.6</b>   |
|                   | SJR 2021       | <b>0.135</b> |
|                   | SNIP 2021      | <b>0.365</b> |

**EDITORIAL CONTACT**

**Address:** 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow, Russia, 117036

**E-mail:** [probl@endojournals.ru](mailto:probl@endojournals.ru)

**WEB:** <https://probl-endojournals.ru/>

**Phone:** +7 (495) 668 2079 ad. 5308

**PRINTING HOUSE**

LLC "Typography "Printing master"  
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,  
Moscow, Russia, 109518

**SUBSCRIPTION**

Online access via <https://probl-endojournals.ru/>  
Print version should be subscribe via "Russian Post" service with index  
**71462** – for individuals  
**71463** – for organizations

**PUBLICATION ETHICS**

The journal is compliant with publication ethics standards by:

**ICMJE** – International Committee of Medical Journal Editors

**WAME** – World association of medical editors

**COPE** – Committee on publication ethics

**ORI** – The office of research integrity

**CSE** – Councill of science editors

**EASE** – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

ISSN 0375-9660 (Print)  
ISSN 2308-1430 (Online)

# Problems of Endocrinology

**Vol. 69 Issue 1 January-February 2023**

## BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

**EDITOR-IN-CHIEF**

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

Galina A. Melnichenko, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

**SCIENCE EDITORS**

Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Olga B. Bezlepina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

**RESPONSIBLE SECRETARY**

Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

**EDITORIAL BOARD**

AMETOV A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
ANDREEVA E.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
BARKAN A., Prof. (Michigan, USA)  
BELOVALOVA I.M., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
BONDAR I.A., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)  
GERASIMOV G.A., MD, Prof. (USA)  
GRINEVA E.N., MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)  
GUSEV O.A., MD, PhD, Associate Professor (Yokohama City, Kanagawa, Japan)  
DEMIDIVA T.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
DOGADIN S.A., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)  
DREVAL A.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
DUBININA I.I., MD, PhD, Prof. (Ryazan, Russian Federation)  
FADEYEV V.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
KHADARTSEVA E.L., (Republic of North Ossetia-Alania, Russian Federation)  
KUZNETSOV N.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
MOKRYSHEVA N.G., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
NEUMANN H.P.H., prof. (Freiburg, Germany)  
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
PETUNINA N.A., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
SAENKO V.A., MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan)  
SAMSONOVA L.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
STRONGIN L.G., MD, PhD, Prof. (Nizhny Novgorod, Russian Federation)  
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Prof. (Tyumen, Russian Federation)  
SURKOVA E.V., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
TYULPAKOV A.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
UGRYUMOV M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
VAKS V.V., PhD (Swindon, Wiltshire, England, UK)  
VALEEVA F.V., MD, PhD, Prof. (Kazan, Russian Federation)  
VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
VOLCHKOV P.Y., PhD (Moscow, Russian Federation)  
VOROKHOBINA N.V., MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)  
SHEPELKEVICH A.P., MD, PhD, Prof. (Minsk, Republic of Belarus)

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website <https://probl-endojournals.ru/>

# С О Д Е Р Ж А Н И Е      T A B L E   O F   C O N T E N T S

| РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ                                                                                                                                                                                                                                                                       |    | EDITORIAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова<br><b>ЧТО НОВОГО ПРИНЕС ЭНДОКРИНОЛОГИИ УШЕДШИЙ 2022 ГОД?</b>                                                                                                                                                                                             | 4  | Melnichenko G.A., Shestakova M.V.<br><b>WHAT NEWLY BROUGHT ENDOCRINOLOGY BY THE PAST 2022?</b>                                                                                                                                                                                                                          |
| КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ                                                                                                                                                                                                                                                                |    | CLINICAL ENDOCRINOLOGY                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Л.К. Дзеранова, А.В. Доровских, Е.А. Пигарова, А.М. Лапшина, С.Ю. Воротникова, А.С. Шутова, М.А. Перепелова, А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян<br><b>ЦИКЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КУШИНГА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</b>                            | 8  | Dzeranova L.K., Dorovskikh A.V., Pigarova E.A., Lapshina A.M., Vorotnikova S.Y., Shutova A.S., Grigoriev A.Y., Azizyan V.N.<br><b>CYCLIC CUSHING'S SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTIC SEARCH AND CHOICE OF TREATMENT TACTICS. A CLINICAL CASE</b>                                                                     |
| ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ                                                                                                                                                                                                                                                                        |    | ONCOENDOCRINOLOGY                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| С.В. Пылина, Е.И. Ким, Е.В. Бондаренко, Ю.А. Крупинова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева<br><b>КАЗУИСТИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ КАРЦИНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ MEN1</b>                                                                                           | 15 | Pylina S.V., Kim E.I., Bondarenko E.V., Krupinova J.A., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.<br><b>CASUISTIC CASES OF PARATHYROID CARCINOMA WITH A VERIFIED MUTATION IN THE MEN1 GENE</b>                                                                                                                                     |
| НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА                                                                                                                                                                                                                                                              |    | CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCES                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| М.А. Коротина, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин<br><b>ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: БЕЗОПАСНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ</b>                                                                                              | 28 | Korotina M.A., Pochinka I.G., Strongin L.G.<br><b>USE OF METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: SAFETY AND IMPACT ON GLYCEMIC CONTROL</b>                                                                                                                                          |
| В.В. Салухов, Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, Т.И. Батлук, Р.А. Башкинов, И.В. Самусь, Е.С. Мельников, М.А. Трубникова, А.Г. Арутюнов<br><b>ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПО ДАННЫМ РЕГИСТРОВ АКТИВ И АКТИВ 2</b> | 36 | Salukhov V.V., Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Batluk T.I., Bashkinov R.A., Samus I.V., Melnikov E.S., Trubnikova M.A., Arutyunov A.G.<br><b>THE IMPACT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS ON THE EARLY AND LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH COVID-19 ACCORDING TO THE AKTIV AND AKTIV 2 REGISTRIES</b> |
| КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ГЕНОМНОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ                                                                                                                                                                                                                                            |    | CELL TECHNOLOGIES & GENOME EDITING                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| С.С. Бровкина, И.С. Джериева, Н.И. Волкова, Т.П. Шкурат, З.А. Гончарова, Е.В. Машкина, И.Б. Решетников<br><b>АССОЦИАЦИЯ СТРУКТУРЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА И ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА NR3C1 С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ</b>                                                       | 50 | Brovkina S.S., Dzherieva I.S., Volkova N.I., Shkurat T.P., Goncharova Z.A., Mashkina E.V., Reshetnikov I.B.<br><b>ASSOCIATION OF THE STRUCTURE OF THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR AND SINGLE NUCLEOTIDE NR3C1 GENE POLYMORPHISMS WITH METABOLIC DISORDERS</b>                                                               |
| ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ                                                                                                                                                                                                                                                                    |    | PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| К.Д. Кокорева, И.С. Чугунов, М.А. Карева, О.Б. Безлепкина<br><b>ИНИЦИАЦИЯ ПУБЕРТАТА ГОНАДОТРОПИНАМИ У МАЛЬЧИКОВ С ВРОЖДЕННЫМ ИЗОЛИРОВАННЫМ ГИПОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ</b>                                                                                                           | 59 | Kokoreva K.D., Chugunov I.S., Kareva M.A., Bezlepkin O.B.<br><b>PUBERTY INDUCTION IN BOYS WITH CONGENITAL ISOLATED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM</b>                                                                                                                                                                    |
| Л.Р. Саракаева, Д.В. Рыжкова, Л.Б. Митрофанова, В.Г. Баиров, А.А. Сухоцкая, А.П. Смородин, Е.А. Ефтич, И.А. Кельмансон, И.Л. Никитина<br><b>ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ, ПРОЛЕЧЕННЫХ ПО МЕЖДУНАРОДНОМУ ПРОТОКОЛУ</b>                           | 68 | Sarakaeva L.R., Ryzhkova D.V., Mitrofanova L.B., Bairov V.G., Sukhotskaya A.A., Smorodin A.P., Eftich E.A., Kelmanson I.A., Nikitina I.L.<br><b>ELECTROENCEPHALOGRAM FEATURES IN CHILDREN WITH CONGENITAL HYPERINSULINISM TREATED ACCORDING TO THE INTERNATIONAL PROTOCOL IN RUSSIAN FEDERATION</b>                     |
| Е.В. Шрёдер, Т.А. Вадина, Е.Н. Солодовникова, В.В. Захарова, М.В. Дегтярев, М.Б. Конюхова, Н.В. Сергеева, О.Б. Безлепкина<br><b>ПАТОГЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА TSHR У ДЕТЕЙ С ДИСГЕНЕЗИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</b>                                                                                 | 76 | Shreder E.V., Vadina T.A., Solodovnikova E.N., Zakharova V.V., Degtyarev M.V., Konyukhova M.B., Sergeeva N.V., Bezlepkin O.B.<br><b>PATHOGENIC TSHR VARIANTS IN CHILDREN WITH THYROID DYSGENESIS</b>                                                                                                                    |
| РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ                                                                                                                                                                                                                                                             |    | REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| С.А. Гаспарян, А.М. Чотчаева, С.М. Карпов<br><b>КОГНИТИВНЫЕ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПЕРИОДА МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА: ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ</b>                                                                                                           | 86 | Gasparyan S.A., Chotchaeva A.M., Karpov S.M.<br><b>COGNITIVE AND PSYCHOEMOTIONAL CHANGES IN MENOPAUSAL TRANSITION: THE POSSIBILITY OF MEDICAL CORRECTION</b>                                                                                                                                                            |





## ЧТО НОВОГО ПРИНЕС ЭНДОКРИНОЛОГИИ УШЕДШИЙ 2022 ГОД?

© Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В ушедшем году детально проработан и представлен на утверждение в Правительство РФ Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом» 2023–2030, который позволит существенно улучшить практику работы с больными сахарным диабетом, обеспечив им максимальную доступность медицинской помощи, в том числе в обновленных и технологически переоснащенных региональных эндокринологических центрах, возродив активную работу «Школ диабета», Кабинетов «диабетической стопы», диагностических лабораторий, внедряя новые формы коммуникации с пациентами, в том числе с использованием персональных помощников врача, непрерывных технологий мониторинга гликемии и др.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; ожирение; нейроэндокринные опухоли; тераностика; дислипидемия.

### WHAT NEWLY BROUGHT ENDOCRINOLOGY BY THE PAST 2022?

© Galina A. Melnichenko, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In the past year, the Federal Project “Fight against Diabetes” 2023–2030 was developed in detail and submitted in detail and submitted to the Government of the Russian Federation, which will significantly improve the practice of working with patients with diabetes, providing them with maximum availability of medical care, including in updated and technologically re-equipped regional endocrinological centers, reviving the active work of “Diabetes schools”, “Diabetic foot” rooms, diagnostic laboratories, introducing new forms of communication with patients, including using personal assistants of a doctor, continuous technologies for monitoring glycemia, etc.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; obesity; neuroendocrine tumors; theranostics; dyslipidemia.

Начнем с самого главного — в ушедшем году детально проработан и представлен на утверждение в Правительство РФ Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом» 2023–2030, который, как мы все надеемся, позволит существенно улучшить практику работы с больными сахарным диабетом (СД), обеспечив им максимальную доступность медицинской помощи, в том числе в обновленных и технологически переоснащенных региональных эндокринологических центрах (РЭЦ), возродив активную работу «Школ диабета», Кабинетов «диабетической стопы», диагностических лабораторий, внедряя новые формы коммуникации с пациентами, в том числе с использованием персональных помощников врача, непрерывных технологий мониторинга гликемии и др. Федеральный закон Президента РФ В. Путина от 5 декабря 2022 г. N 466-ФЗ «О федеральном бюджете на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов» отдельной строкой утвердил финансирование мероприятий в рамках федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом» на 2023–2025 гг.

Не самый простой в политическом и экономическом отношении год, тем не менее, стал годом активной работы Правительства, Министерства здравоохранения, Российской Ассоциации эндокринологов ради лиц с одним из самых социально значимых забо-

леваний — сахарным диабетом. Думаю, что в ближайших номерах журнала «Проблемы эндокринологии» мы прочтем еще много статей о прекрасной практической и научной деятельности в этом направлении. Сейчас важно, что новый Федеральный проект борьбы с сахарным диабетом позволяет поднять на более высокий организационный, технологический и методический уровни ту работу, которая так успешно проводилась в период 1996–2012 гг., когда работала Федеральная программа «Сахарный диабет», позволившая создать структурированную диабетологическую службу на всей территории РФ.

А теперь хотелось бы рассказать о мировых научных достижениях 2022 г. в разных областях эндокринологии.

### В ОБЛАСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

17 ноября 2022 г. впервые в истории диабетологии FDA (США) зарегистрировало препарат — теплизумаб — для замедления развития СД 1-го типа (СД1) у взрослых и детей в возрасте 8 лет и старше, у которых в настоящее время диагностирован СД1 на «доклинической» стадии, т.е. при наличии дисгликемии недиабетического уровня и нескольких специфических анти-тел к бета-клеткам поджелудочной железы. Одобрение

препарата было получено по итогам исследования Trial Net-10, в котором внутривенно вводили теплизумаб (антитело к CD3) в течение 14 дней и получили снижение на 40% вероятности развития СД1 за период наблюдения [1]. При долгосрочном наблюдении за участниками исследования было зафиксировано, что клинический дебют СД1 удавалось отсрочить на 2,5–3 года! Несмотря на относительную скромность исследования, нельзя не выделить принципиально новый долгожданный результат: появилось антитело, способное существенно замедлить развитие СД1 у лиц с высокой вероятностью его развития (родственники лиц с СД1, имеющие антитела к глутаматдекарбоксилазе и дисгликемию недиабетического уровня). Надо сказать, что более ранние работы по применению этого же препарата у людей с впервые выявленным СД1 (но не на доклинической стадии его развития) оказались неэффективны, что лишний раз подчеркивает важность «терапевтического окна» времени вмешательства.

Арсенал средств для лечения СД 2 типа (СД2) пополнился новым препаратом — двойным агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида. Этот препарат — Тирзепатид (Mounjaro™) — был одобрен в мае 2022 г. FDA (США) для подкожных инъекций 1 раз в неделю для контроля гликемии. В программе исследований SURPASS (всего 8 исследований 3-й фазы) было показано, что препарат не только эффективно снижает уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), но и превосходит все препараты сравнения по степени снижения массы тела. В США препарат одобрен в 3 дозах (5, 10 или 15 мг). Лечение препаратом приводит к снижению  $HbA_{1c}$  на 1,8–2,0 пункта и массы тела на 7–10 кг (в зависимости от дозы) в течение 40 нед лечения. 2/3 участников исследования (более 60%), принимавших самую высокую дозу, удалось снизить массу тела на 20% [2]. Таким образом, на сегодняшний день этот препарат является непревзойденным по эффективности средством для лечения СД2 в сочетании с ожирением. В 2023 г. планируется ускоренное рассмотрение FDA нового показания для этого препарата, а именно лечение ожирения без сопутствующего СД2.

Радостное событие случилось в 2022 г. в жизни пациентов с СД2 и хронической болезнью почек (ХБП): в США и Европе зарегистрирован первый представитель нового класса препаратов — нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов (МКР) финеренон, который в серии рандомизированных клинических исследований (FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, объединенных в программу FIDELITY) доказал высокую эффективность в качестве кардионефропротектора. По истечении 3 лет терапии у пациентов с СД2 и ХБП, получавших финеренон в добавление к максимально переносимым дозам ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, отмечалось значимое снижение рисков сердечно-сосудистых событий на 14% ( $P=0,0018$ ) и почечных событий на 23% ( $P=0,0002$ ), независимо от исходных значений расчетной скорости клубочковой фильтрации, уровня альбуминурии,  $HbA_{1c}$  [3]. Механизм нефропротективного действия препарата связывают с противовоспалительным и антифибротическим действиями антагонистов МКР на уровне почечной интерстиция, что является уникаль-

ным и не присущим другим классам нефропротекторов (блокаторам ренин-ангиотензиновой системы и глифлозинам). Существенное преимущество этого класса препаратов в отличие от стероидных антагонистов МКР — значимо меньшее развитие побочных явлений, таких как гиперкалиемия и гирсутизм [4]. В 2022 г. препарат финеренон был включен в клинические рекомендации США нефрологического и эндокринологического профиля для применения у пациентов с СД2 и ХБП с наивысшим уровнем доказательности «А» (KDIGO-2022, AACE-2022, ADA-2022). В России регистрация этого препарата ожидается весной 2023 г.

## В ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

После работы в условиях пандемии мы все стали свидетелями активного внедрения в нашу практику принципиально новых для эндокринолога лекарств, ранее входивших в основном в арсенал ревматологов, — антител к фрагментам клеток или клеточным рецепторам, а также селективных рецепторных модуляторов.

Важным оказался успех антитела к рецептору инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, тоцилизумаба, в лечении эндокринной офтальмопатии и, как выяснилось впоследствии, претибальной микседемы. R. Crespo-Treviño и соавт. [5] доказали эффективность препарата и при этом ассоциированном с болезнью Грейвса аутоиммунном поражении.

Вместе с тем уже ставшее привычным для наших врачей участие в многоцентровых исследованиях в изменившейся геополитической ситуации 2022 г. было прервано, и многие исследования, в которых планировалось участие врачей нашей страны, стали недоступными. Тем важнее те исследования, которые закончились в 2022 г., результаты которых в ближайшем будущем могут изменить нашу практику. В первую очередь это относится к препарату осилдростат (истуриза), ингибитору 11-бета-гидроксилазы, отличающемуся от разрешенного ЕМА и используемого в течение более 50 лет препарата метопирон (метирапон) большей продолжительностью действия и меньшим количеством побочных эффектов. В 2022 г. опубликованы результаты двух многоцентровых исследований [6, 7], подтвердивших высокую эффективность препарата, позволившую на сегодняшний день рекомендовать этот ингибитор стероидогенеза ЕМА и FDA при лечении всех форм гиперкортизолизма, если не достигнуто излечение хирургическим путем.

Постоянно расширяется использование, особенно в сфере нейроэндокринологии и онкоэндокринологии, пептидов как носителей радиоактивной метки с двойным применением — тераностиков, то есть препаратов, используемых с диагностической и лечебной целью. Потенциальный переворот в диагностике кортикотропином, позволяющий, вероятно, уточнять и латерализацию, может достигаться при проведении ПЭТ/КТ с использованием меченого галлием кортиколиберина  $^{68}Ga$  CRH [8]. Из 24 наблюдений в 100% случаев была получена идентификация кортикотропином, причем даже не выявляемых на МРТ (!). Дополнительное наложение изображения ПЭТ на МРТ обеспечивало латерализацию опухоли, при этом в случаях эктопических опухолей,



продуцирующих адренотропный гормон (АКТГ), захвата в гипофизе не выявляли. Если дальнейшие исследования на большем количестве больных подтвердят эти данные, у нас появится надежная неинвазивная альтернатива катетеризации каменных синусов, причем с лучшими результатами.

Накапливаются новые молекулы для лечения нейроэндокринных опухолей и опухолей гипофиза, и уже появляются пероральные формы — так, компания Crinetics завершает уже третью фазу изучения агониста соматостатинного рецептора 2 типа (SSSR 2) палтусонида, представителя принципиально нового класса оральных селективных небелковых связывающихся с рецепторами молекул. Палтусонид — маленькая молекула, структурно ничего общего с соматостатином не имеющая, оказывает чисто конформационное влияние на рецептор. Предварительные итоги начатого в 2021 г. проспективного исследования крайне обнадеживают [9].

В настоящее время препарат находится в третьей фазе испытаний при лечении акромегалии и во второй фазе как препарат для лечения нейроэндокринных опухолей, в том числе карциноидов [10].

Разработан подобного же типа агонист рецепторов 5-го типа (ssr5), пока известно только кодовое название CRN04777, для лечения неонатального гиперинсулинизма.

Активно выходят на мировую арену препараты для лечения моногенных форм ожирения, начата IIb фаза изучения препарата Tesomet — фиксированной комбинации ингибитора обратного захвата моноаминов и  $\beta$ -1-селективного блокатора для лечения синдрома Прадера-Вилли [11]; при таких орфанных синдромах, характеризующихся гиперфагией, как синдромы Альстрема и Барде-Бидля, перспективно использование сетмелатонида, вещества, восстанавливающего нарушенную работу рецептора меланокортина (MC4R). Проведено многоцентровое рандомизированное 52-недельное исследование этого препарата (ClinicalTrials.gov, NCT03746522), препарат обеспечил хорошее снижение массы тела у детей с синдромом Барде-Бидля, но при синдроме Альстрема эффективность препарата не удалось доказать [12].

Важность лечения ожирения, в том числе не только распространенного экзогенно-конституционального, но и орфанных, моногенных форм, трудно переоценить, именно поэтому важной инновацией в изменении структуры эндокринологической службы в стране стало создание особого Центра лечения ожирения на базе ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Любопытны и опубликованные в 2022 г. работы, потенциально способные изменить лечение классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), при которой соблюдение баланса между подавлением продукции андрогенов, по сути достижимым только на супрафизиологических дозах глюкокортикоидов, и отсутствием передозировки стероидов далеко не всегда возможно, особенно у взрослых. К настоящему времени несколько молекул доказали потенциальную эффективность — это Tildacerfont, предложенный для лечения взрослых [11]. По данным K. Sarafoglou и соавт., этот нестероидный антагонист рецептора 1-го типа к кортиколиберину обладает высокой связывающей активностью

и активно снижает секрецию АКТГ, что позволяет у лиц с ВДКН снизить продукцию предшественников надпочечниковых андрогенов. Это уже вторая попытка выпустить подобные молекулы, и на основании двух законченных исследований (NCT03257464 и NCT03687242) получены данные о снижении продукции АКТГ, андростендиона и 17-оксипрогестерона при хорошей переносимости препарата. Надо сказать, что вопросы оптимальной биодоступности этого липофильного препарата, как и оптимальных дозировок, станут предметом дальнейших исследований.

Еще один аналогичный препарат, crinecerfont, находится во второй фазе изучения (NCT03525886), и данные по нему, недавно представленные группой авторов под руководством R. Auchus [13], показали, что этот пероральный нестероидный антагонист рецептора 1-го типа для кортиколиберина позволил уменьшить избыточное использование глюкокортикоидов у взрослых лиц с ВДКН, при этом выявлялось дозозависимое снижение андростендиона.

Разработан препарат Macimorelin — синтетический агонист рецептора к грелину для тестов на секрецию соматотропного гормона, прирост оценивается при пероральном (!) приеме [12]. Возможно, мы простимся с инсулиновой гипогликемией как тестом в поисках дефицита гормона роста? Впрочем, стоимость этого препарата сегодня так велика, что наша радость по поводу его появления может быть преждевременной.

Лечение ахондроплазии не входит в функцию эндокринолога в нашей стране, тем не менее многим врачам будет интересно сообщение, что FDA разрешило препарат Vosoritide (Voxzogo), вводимый ежедневно в виде инъекций, для лечения детей с этим заболеванием в возрасте от 5 лет с открытыми зонами роста. Генетически детерминированное заболевание, ахондроплазия, связано с аномалиями энхондрального окостенения, блоком которого является CNP, натрийуретический пептид. По химической структуре Vosoritide является аналогом CNP, и его применение позволяет улучшить ростовой прогноз [14].

## В ОБЛАСТИ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Нарушения обмена липопротеинов и дислипидемии относятся к эндокринным заболеваниям и в МКБ-10 кодируются шифром E78.

В 2022 г. в России зарегистрирован инновационный инъекционный препарат для лечения дислипидемии — инклисиран (торговое наименование Симбрава). Это первый и единственный в классе гиполипидемических средств препарат, созданный на основе малой интерферирующей РНК. Инклисиран вызывает расщепление матричной РНК и соответствующее снижение синтеза белка PCSK9 — пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9. Этот белок «повинен» в уменьшении количества рецепторов холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛНП), а значит, в его сниженном захвате клетками и увеличении его концентрации в крови. Соответственно, угнетение синтеза белка PCSK9, напротив, способствует сохранению рецепторов ХЛНП на поверхности клеток, активному

захвату холестерина из кровотока и снижению его концентрации в крови. Препарат инклисан показан для лечения пациентов с первичной гиперхолестеринемией (семейной гетерозиготной и несемейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете [15]. Основанием для регистрации инклисана стали результаты клинических испытаний III фазы ORION-9, -10 и -11 [16]. В клинических исследованиях приняли участие более 3,5 тысячи пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или

гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих максимальные дозы статинов.

Препарат инклисан в режиме 1 инъекция в 6 мес достоверно снижал уровень ХЛНП на 52% относительно исходного уровня к 17-му месяцу терапии и удерживал его снижение на 54% на постоянном уровне в течение последующего периода лечения.

Хочется верить, что 2023 г. станет годом внедрения наиболее эффективных методов диагностики и лечения, полученных в 2022 г., и годом новых успешных открытий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hirsch JS. FDA approves teplizumab: a milestone in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(1):18. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00351-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00351-5)
- Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10295):143-155. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6)
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-484. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
- González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardioresenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med.* 2023;55(1):502-513. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2171110>
- Crespo-Trevino R, Schiffman J, Ugradar S, et al. Thyroid dermopathy responds to teprotumumab therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2022;2022(10295):143-155. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0201>
- Gadelha M, Bex M, Feelders RA, et al. Randomized trial of osilodrostat for the treatment of cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e2882-e2895. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac178>
- Fleseriu M, Newell-Price J, Pivonello R, et al. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(4):531-541. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-22-0317>
- Walia R, Gupta R, Bhansali A, et al. Molecular imaging targeting corticotropin-releasing hormone receptor for corticotropinoma: A changing paradigm. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):1816-1826. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa755>
- Gadelha MR, Gordon MB, Doknic M, et al. ACROBAT edge: Safety and efficacy of switching injected SRLs to oral paltusotine in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;106(4):1816-1826. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac643>
- Zhao J, Wang S, Markison S, et al. Discovery of paltusotine (CRN00808), a potent, selective, and orally bioavailable non-peptide SST2 agonist. *ACS Med Chem Lett.* 2023;14(1):66-74. doi: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.2c00431>
- Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, et al. Tildacerfont in adults with classic congenital adrenal hyperplasia: Results from two phase 2 studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):e4666-e4679. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab438>
- Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12):859-868. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00277-7)
- Auchus RJ, Sarafoglou K, Fechner PY, et al. Crinicerfont lowers elevated hormone markers in adults with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):801-812. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab749>
- Chan ML, Qi Y, Larimore K, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(2):263-280. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01059-1>
- Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>

Рукопись получена: 19.02.2023. Одобрена к публикации: 20.02.2023. Опубликовано online: 28.02.2023.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences]; SPIN-код: 8615-0038; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; e-mail: teofrast2000@mail.ru

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; SPIN-код: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

## ЦИТИРОВАТЬ:

Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. Что нового принес эндокринологии ушедший 2022 год? // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13261>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Melnichenko GA, Shestakova MV. What newly brought endocrinology by the past 2022? *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13261>

## ЦИКЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КУШИНГА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Л.К. Дзеранова, А.В. Доровских\*, Е.А. Пигарова, А.М. Лапшина, С.Ю. Воротникова, А.С. Шутова, М.А. Перепелова, А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Циклический синдром Кушинга — патологическое состояние, для которого характерно чередование периодов избыточной секреции кортизола с соответствующими клиническими проявлениями и периодов спонтанной ремиссии заболевания.

Считается, что для установления диагноза эндогенного гиперкортицизма циклического течения необходимо зафиксировать не менее трех эпизодов чрезмерной секреции кортизола, сменяющихся периодами нормализации его продукции.

В большинстве случаев указанную патологию диагностируют у пациентов с АКТГ-секретирующей опухолью гипофиза, однако в литературе описаны редкие случаи циклической формы гиперкортицизма при наличии эктопированной секреции АКТГ опухолью разной локализации, а также без явной верификации очага патологической гормональной секреции. Кроме того, циклическая гиперпродукция кортизола может наблюдаться и при АКТГ-независимом синдроме Кушинга, ассоциированном с наличием кортикостеромы или гиперплазии надпочечников. Точные причины и механизмы циклического течения гиперкортицизма в настоящее время изучены недостаточно.

В связи с нетипичным течением заболевания, непредсказуемостью возникновения нового «цикла», вариабельностью его длительности и проявлений (не только у разных пациентов, но и у одного и того же пациента) верификация диагноза и определение тактики лечения могут быть затруднены в повседневной практике специалистов, а распространенность указанного состояния приуменьшена.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** циклический синдром Кушинга; болезнь Иценко–Кушинга; эндогенный гиперкортицизм; АКТГ-эктопированный синдром.

## CYCLIC CUSHING'S SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTIC SEARCH AND CHOICE OF TREATMENT TACTICS. A CLINICAL CASE

© Larisa K. Dzeranova, Anna V. Dorovskikh\*, Ekaterina A. Pigarova, Anastasiya M. Lapshina, Svetlana Y. Vorotnikova, Aleksandra S. Shutova, Andrei Yu. Grigoriev, Vilen N. Azizyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Cyclic Cushing's syndrome is a pathological condition characterized by alternating periods of excessive cortisol secretion with corresponding clinical manifestations and periods of spontaneous remission of the disease.

To diagnose Cyclic Cushing's syndrome it is necessary to record at least three episodes of excessive cortisol secretion alternating with periods of normalization of its production.

In most cases, this pathology is diagnosed in patients with ACTH-secreting pituitary tumor, however, there are rare cases of cyclic hypercorticism with ectopic ACTH secretion by tumors of different localization and without verification of pathological hormonal secretion focus. In addition, cyclic hyperproduction of cortisol can be also observed in ACTH-independent Cushing's syndrome associated with the presence of corticosteroma or adrenal hyperplasia. The exact causes and mechanisms of the cyclic hypercorticism are currently insufficiently studied.

Due to the atypical course of the disease, the unpredictability of the occurrence of a new «cycle», the variability of its duration and manifestations (not only in different patients, but also in the same patient), verification of the diagnosis and determination of treatment tactics may be difficult in the daily practice of specialists, and the prevalence of this condition can be undervalued.

**KEYWORDS:** cyclic Cushing's syndrome; endogenous hypercorticism; ACTH-ectopic syndrome.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Первое описание циклической формы гиперкортицизма было опубликовано в конце 50-х годов прошлого века [1], однако интерес к синдрому Кушинга перемежающегося течения не исчезает и в настоящее время.

Среди возможных причин данного состояния выделяют дисфункцию гипоталамуса, патологическую реакцию

кортикотропных клеток на нейротрансмиттеры (такие как кортиколиберин, дофамин, нейроэпинефрин, серотонин, γ-аминомасляную кислоту), спонтанное кровоизлияние в опухоль гипофиза с последующим нарушением синтеза гормонов кортикотрофами, патологию регуляторных механизмов отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники, некоторые другие. Точные механизмы возникновения периодов, сопровождающихся



гиперкортицизмом, сменяющихся нормализацией гормональной секреции, еще предстоит выяснить [2].

По разным данным, циклический синдром Кушинга встречается в 15–36% случаев эндогенного гиперкортицизма [3]. С учетом вариабельности частоты и продолжительности фаз заболевания (от нескольких часов до нескольких месяцев), непредсказуемости возникновения нового «цикла» гиперкортицизма и спонтанной нормализации гормонального статуса, разнообразия клинических проявлений и степеней их выраженности, циклический синдром Кушинга — одна из самых серьезных и актуальных проблем современной эндокринологии.

В данной статье мы сообщаем о случае циклической формы болезни Кушинга, обсуждаем трудности диагностического поиска, выбора тактики лечения, а также полученные результаты.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

### Пациентка С., 57 лет.

С ноября 2017 г. стала отмечать изменения внешности в виде отека лица и прибавки массы тела без изменения привычной диеты. Исходно и на фоне прибавки массы тела индекс массы тела (ИМТ) — норма, нарушений углеводного обмена и артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе не было. Обращало внимание распределение жировых отложений преимущественно в области лица и живота. Кроме того, пациентку беспокоили жалобы неврологического характера (онемение конечностей, нарушения координации движений), с которыми обратилась к неврологу. По результатам проведенной МРТ головного мозга в 2018 г. выявлена микроаденома гипофиза размерами 9х6х6 мм (рис. 1). Гормональные исследования на предмет активности новообразования не проводили, специфического лечения назначено не было.

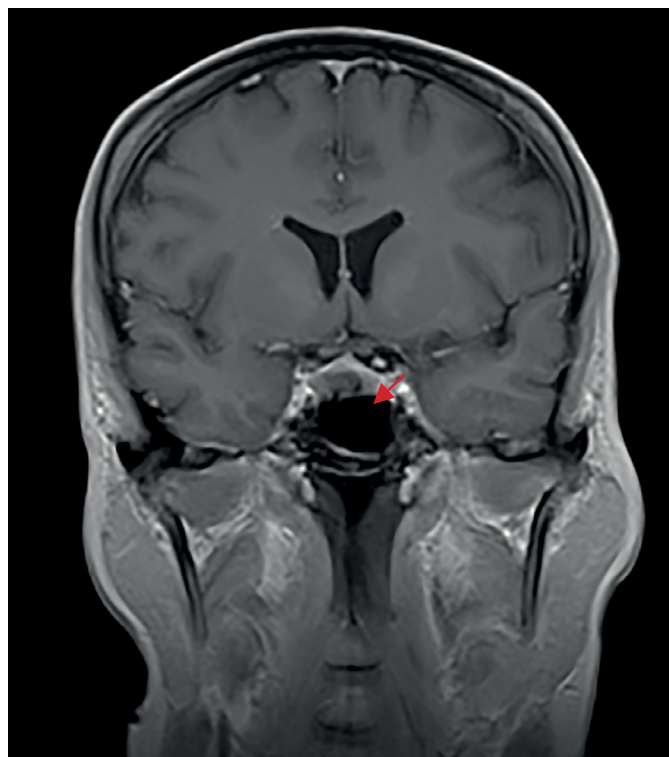


Рисунок 1. МРТ головного мозга до операции (трансназальной аденомэктомии), 2018 г.

В течение полугода состояние пациентки ухудшилось: появились судороги нижних конечностей, выраженная слабость и утомляемость, эпизоды повышения артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. В мае 2018 г. по результатам лабораторного обследования зафиксированы повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) утром до 145 пг/мл (при норме до 46,0 пг/мл), отсутствие подавления кортизола в ходе малой дексаметазоновой пробы (кортизол сыворотки крови 548,8 нм/л). По данным большой дексаметазоновой пробы — снижение кортизола более чем на 50%. С учетом полученных данных и выявленной ранее аденомы гипофиза, установлен диагноз эндогенного гиперкортицизма центрального генеза. Дополнительно проведена КТ органов брюшной полости (заключение: без патологии). В сентябре того же года в областной больнице по месту жительства выполнена трансназальная аденомэктомия (гистологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) исследования не проводились). В послеоперационном периоде пациентка отмечала мышечную и общую слабость, инициирована терапия гидрокортизоном в дозе 5 мг в сутки. При контрольном обследовании через 1 мес после операции АКТГ утром в сыворотке крови 50,0 пг/мл (норма до 46,0 пг/мл), через 2 мес — 31,0 пг/мл, кортизол утром — 146 нмоль/л. Через 3 мес после оперативного лечения с учетом отсутствия клинико-лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности терапия глюкокортикостероидами (ГКС) отменена, пациентка отмечала улучшение общего состояния.

В июне 2020 г., на фоне сильного эмоционального стресса, повторно возникли жалобы на изменение внешности по типу «лунообразного лица», значительное повышение аппетита, увеличение массы тела на 8 кг за 6 мес без изменения диеты, выраженную слабость. По данным лабораторных исследований — рецидив гиперкортицизма: кортизол слюны, собранной в 23.00, — 69 (0,5–9,65) нмоль/л, кортизол в суточной моче — 2433,0 (100–379) нмоль/сут, АКТГ в сыворотке крови утром 166 (2–25,5) пг/мл, кортизол — 712 (64–327) нмоль/л. По данным МРТ головного мозга от июля 2020 г. (рис. 2) послеоперационные изменения sella-области, без динамики по сравнению с 2018 г. Специфического лечения назначено не было, была направлена на консультацию в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где в сентябре 2020 г. при обследовании наблюдался регресс лабораторных признаков гиперкортицизма: выявлено незначительное повышение кортизола слюны, собранной в 23.00, — 10,28 нмоль/л (норма до 9,65 нмоль/л), кортизол в суточной моче — в пределах референсных значений, результат малой дексаметазоновой пробы положительный — кортизол 45,0 нмоль/л. Данных за наличие нарушения углеводного обмена получено не было (глюкоза сыворотки крови — 4,68 ммоль/л). По результату рентгеновской денситометрии — без существенных изменений. Также наблюдались исчезновение внешних проявлений эндогенного гиперкортицизма и отсутствие характерных для данного заболевания жалоб. Несмотря на отсутствие полной лабораторной ремиссии, в связи с компенсацией клинической картины повторное хирургическое лечение показано не было, рекомендовано динамическое наблюдение.

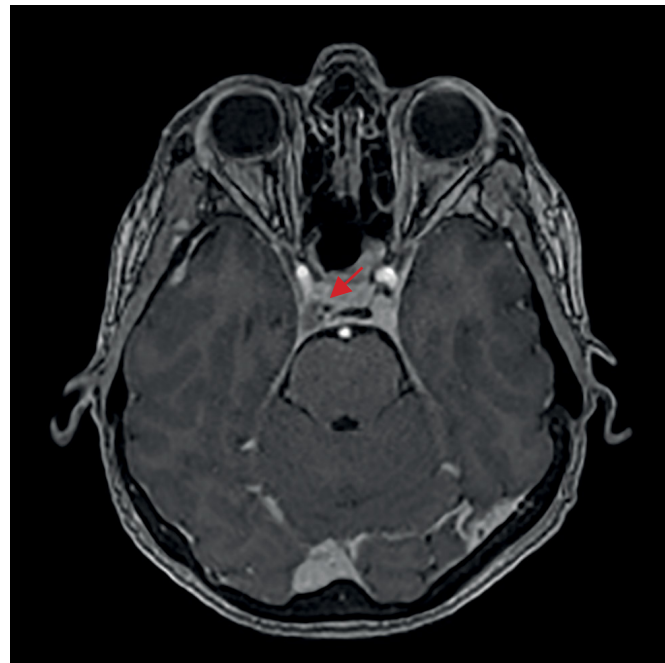
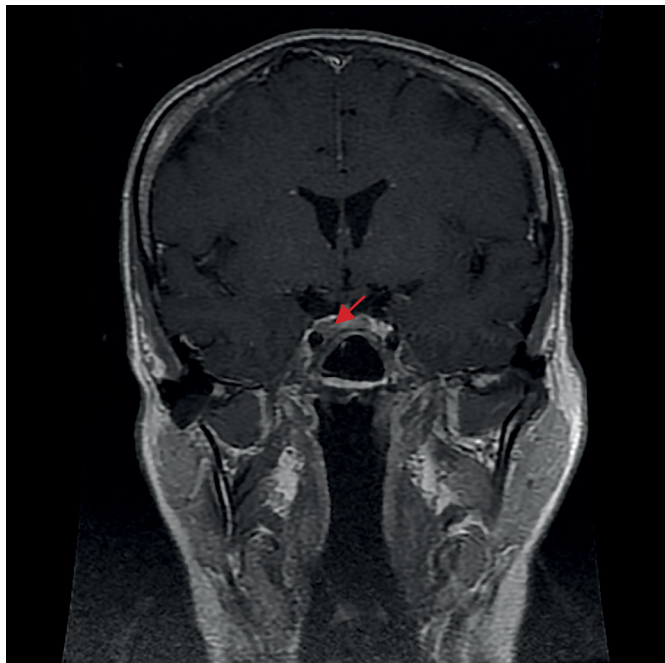


Рисунок 2. МРТ головного мозга после трансназальной аденомэктомии, 2020 г.

В июле 2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию (COVID-2019) средней степени тяжести. С августа того же года вновь стала отмечать ухудшение самочувствия в виде повышения аппетита, прибавки массы тела (в течение 3 мес на 7 кг), нарушения сна, общей слабости, онемения конечностей, болей в суставах. По данным лабораторных исследований: декомпенсация по основному заболеванию (кортизол слюны в 23.00 — 27,0 нмоль/л, АКТГ утром — 90 пг/мл, кортизол на фоне малой дексаметазоновой пробы — 596 нмоль/л). При повторной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в ноябре 2021 г.: кортизол в слюне вечером — 13,46 (0,5–9,65) нмоль/л, кортизол в суточной моче — 398 (100–379) нмоль/сут, ритм АКТГ (утро/вечер) — 63,55/36,65 пг/мл. Проведено МРТ-исследование головного мозга с контрастным усилением (рис. 3), выявлена

макроаденома гипофиза размерами 6×9×11 мм с эндо-, латероселлярным распространением вправо, по шкале Knosp-IV (полное окружение кавернозного сегмента внутренней сонной артерии опухолью). При оценке минеральной плотности кости (МПК) методом рентгеновской денситометрии верифицированы остеопения в поясничном отделе позвоночника (-1,3 по Т-критерию) и в левой бедренной кости (-1,0 по Т-критерию), остеопороз дистальной трети левой лучевой кости (-3,1 по Т-критерию). Проведен консилиум совместно с заведующим отделением нейрохирургии, учитывая особенности размеров и характера роста опухоли, отсутствие полной лабораторной ремиссии при наличии ремиссии клинической, было принято решение о динамическом наблюдении и проведении трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии на фоне выраженной активности основного заболевания.

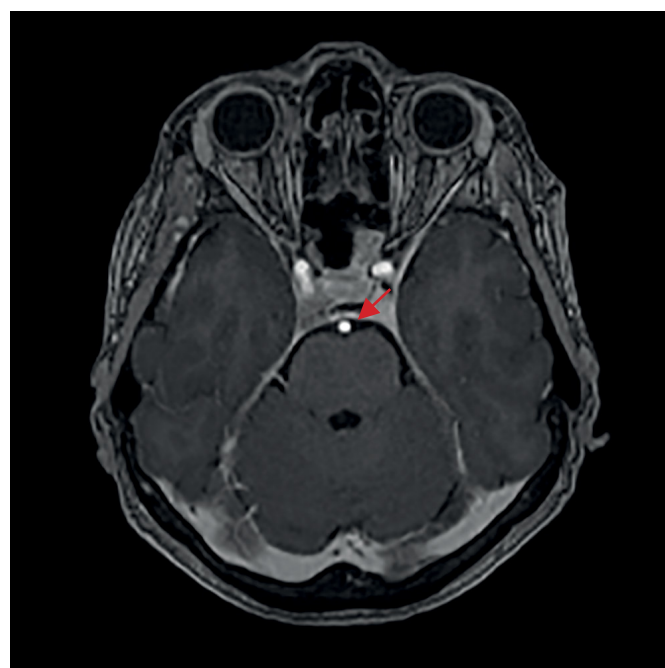
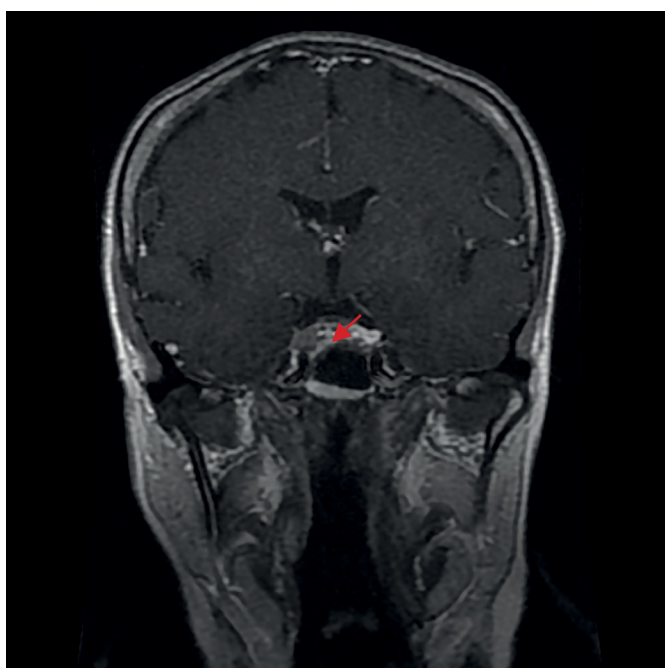


Рисунок 3. МРТ головного мозга после трансназальной аденомэктомии, 2021 г.



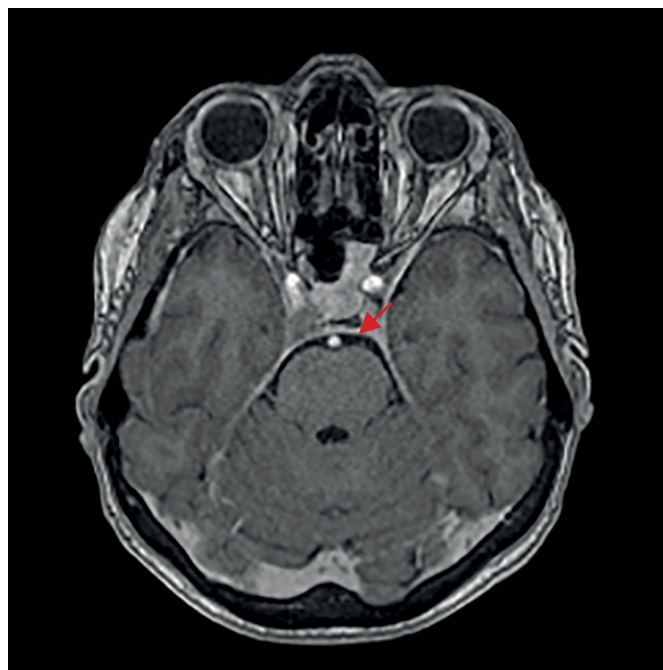


Рисунок 4. МРТ головного мозга перед второй операцией (повторной трансназальной аденомэктомией), 2022 г.

С января 2022 г. снова стала отмечать ухудшение состояния, когда появились признаки гиперкортицизма. При амбулаторном обследовании: кортизол в суточной моче — 2664,0 нмоль/сут, АКТГ — 123 пг/мл, кортизол в сыворотке крови — 940 нмоль/л, кортизол в слюне в 23.00 — 29,9 нмоль/л. В марте 2022 г. в ходе госпитализации в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России лабораторно подтвержден рецидив эндогенного гиперкортицизма: кортизол свободный в моче — 2557,6 нмоль/сут (100–379), кортизол слюны в 23.00 — 17,52 нмоль/л (0,5–9,65), кортизол крови вечером — 704,4 нмоль/л (64–327), АКТГ утром — 102,8 пг/мл (7,2–63,3), АКТГ вечером — 71,7 пг/мл (2–25,5). По данным МРТ головного мозга (рис. 4): эндо-латероселлярная аденома гипофиза с распространением вправо по шкале Knosp-IV, размерами 8×12×10 мм (умеренное увеличение размеров в сравнении с исследованием от 20.11.2021 г.). 29 марта 2022 г. выполнено повторное оперативное лечение в объеме трансназального транссфеноидального удаления аденомы гипофиза. По результату ИГХ-исследования удаленной ткани: плотногранулированная кортикотропинома (оценка экспрессии Ki-67 в данном случае не проводилась). В послеоперационном периоде состояние пациентки удовлетворительное, выраженных жалоб не предъявляла.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве случаев клиническая картина заболевания, обусловленного чрезмерным действием эндогенного кортизола, специфична и постоянна. Основные проявления гиперкортицизма длительного течения представлены характерным перераспределением жировой ткани, повышением артериального давления, системным остеопорозом, дисфункцией половой системы, иммунодефицитным состоянием, нарушением трофики кожных покровов, миопатией, нарушением углеводного обмена [3]. В приведенном клиническом случае с учетом циклического течения заболевания, выражающегося

чередованием эпизодов гиперсекреции кортизола и периодов нормализации гормонального профиля, клинические проявления были временны и довольно неспецифичны, что вызывало сомнения при установке диагноза.

Считается, что необходимо зафиксировать не менее трех пиков и двух спадов выработки кортизола для верификации синдрома Кушинга циклического течения [2]. Принимая во внимание четыре зафиксированных при проведении лабораторных исследований «цикла» гиперкортицизма, диагноз эндогенного гиперкортицизма интермиттирующего течения не вызывает сомнения.

Следует учитывать, что, как и при классической форме эндогенного гиперкортицизма, циклическая гиперкортизолемия может быть вызвана гормональной активностью кортикотропиномы (в 80–85% случаев), редко — эктопическим высвобождением кортикотропина или независимыми от секреции АКТГ причинами (при наличии аденомы или карциномы коры надпочечников, двусторонней макро- или микроузловой гиперплазии) [5].

При верификации диагноза АКТГ-зависимого гиперкортицизма на основании результатов лабораторных исследований для определения дальнейшей тактики лечения необходимо выявить источник патологической секреции АКТГ. АКТГ-секретирующая аденома гипофиза, как правило, подчиняется принципу обратной отрицательной связи, что демонстрируется снижением уровня кортизола более чем на 50% исходного при применении больших доз ГКС (в ходе проведения большой дексаметазоновой пробы), АКТГ-эктопированная ткань не обладает указанным свойством. Однако чувствительность данного метода диагностики достаточно низкая, так как при наличии макроаденомы гипофиза и при полной автономии патологической ткани секреция АКТГ аденомой гипофиза может не подавляться большими дозами ГКС [6]. Кроме того, в ряде случаев секреция АКТГ эктопированными образованиями подавляется большими дозами ГКС по принципу обратной отрицательной связи [7].

По данным литературы, для АКТГ-эктопированного синдрома возможно более тяжелое течение заболевания,



но данное проявление неспецифично. Высокое значение АКТГ в вечернее время (более 110 пг/мл) наблюдается чаще при эктопии очага секреции АКТГ (в 70%) [8], тем не менее данный лабораторный показатель также неоднородный.

С целью топической диагностики рекомендовано проведение МРТ головного мозга, и в большинстве случаев подтверждается наличие аденомы гипофиза. При размерах аденомы гипофиза более 6 мм у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом может быть установлен диагноз болезни Иценко–Кушинга, в то время как наличие новообразования менее 6 мм в диаметре не всегда свидетельствует об источнике избыточной секреции АКТГ. Согласно данным литературы, инциденталом гипофиза указанных размеров обнаружена у 10–20% здоровых людей [9, 10]. По результатам исследований частота инциденталом гипофиза составляет 14,4% по данным аутопсии и 22,5% при МРТ-скрининге [11]. В данном случае результатами МРТ-исследования первично была подтверждена аденома гипофиза размерами более 6 мм, что позволило установить диагноз болезни Иценко–Кушинга и выбрать хирургическое лечение как приоритетный вариант. Косвенными дополнительными признаками правильности выбора послужили также положительная большая дексаметазоновая проба и отсутствие нарушения ритма секреции АКТГ.

При отсутствии патологии гипоталамо-гипофизарной области требуется проведение дополнительного инструментального обследования. Эктопированный очаг циклической секреции АКТГ может быть различной локализации: в легких, тимусе, поджелудочной железе, щитовидной железе, надпочечнике, яичнике, почке, железе, аппендиксе, обладать как доброкачественным, так и злокачественным потенциалом [12, 13]. Известны также редкие случаи АКТГ-секреции параганглиомой, нейробластомой, хемодектомой [14]. Следовательно, при подозрении на АКТГ-эктопированный синдром идентификация очага патологической секреции АКТГ может быть затруднительной и еще более сложной — при циклическом течении заболевания.

Среди методов инструментальной диагностики применяют КТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза [15]. В случае получения отрицательных результатов КТ рекомендовано рассмотреть возможность выполнения сканирования организма с помощью сцинтиграфии рецепторов соматостатина в режиме Total Body с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом,  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом и/или совмещенную позитронно-эмиссионную (ПЭТ) и компьютерную томографию (КТ) с DOTA конъюгированным радиофармпрепаратом ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE) [4].

В настоящее время наиболее информативный метод дифференциальной диагностики АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза и АКТГ-эктопированного синдрома представлен двусторонним одномоментным селективным забором крови из нижних каменистых синусов (чувствительность метода 88–100%) [16, 17]. В приведенном примере показаний к проведению указанного инвазивного исследования выявлено не было, проведение повторной трансназальной аденомэктомии обусловлено наличием рецидива основного заболевания, подтвержденного данными инструментального обследования (при МРТ головного мозга: макроаденома гипофиза), от-

сутствием динамики роста образования легкого по данным динамического наблюдения.

Таким образом, выбор метода лечения циклического синдрома Кушинга зависит от локализации очага патологической секреции. Хирургическое вмешательство считается наиболее эффективным и предпочтительным методом лечения при установленном наличии кортикотропиномы. Успех оперативного лечения зависит от многих факторов: размеров и особенностей клеточного строения опухоли, степени прорастания в кавернозные синусы, а также от квалификации нейрохирурга. Трансназальная аденомэктомия, по разным данным, позволяет достичь ремиссии в 65–90% случаев. Однако возникновение рецидива заболевания не исключено.

Показателем ремиссии основного заболевания служит развитие надпочечниковой недостаточности. В случае циклического течения гиперкортицизма сложность заключается в том, что данные лабораторных показателей в послеоперационном периоде могут быть схожими с показателями, соответствующими завершению «цикла» гиперкортицизма, что требует дальнейшего длительного наблюдения.

При сохранении активности заболевания после проведенного хирургического лечения или невозможности проведения полной резекции опухолевой ткани гипофиза необходимо рассмотреть несколько вариантов дальнейшего лечения: повторное оперативное вмешательство, лучевая терапия и/или непрерывная фармакотерапия. Решение должно обсуждаться многопрофильной медицинской бригадой в индивидуальном порядке.

Так, лучевая терапия представляет собой эффективный метод лечения в случаях отсутствия возможности полного иссечения аденомы гипофиза, а также при рецидивах болезни Кушинга. Наиболее распространенными методами являются стереотаксическая радиохирургия и фракционированная внешняя лучевая терапия. Следует учитывать, что наступление эффекта от данного метода лечения может быть отсрочено (на несколько месяцев/лет), а риск возникновения гипопитуитаризма значителен [5].

Среди медикаментозной терапии в настоящее время в зарубежных исследованиях описана эффективность многих фармакологических препаратов: ингибиторов стероидогенеза (метирапона, кетоканазола, митотана, этomidата, осилодростата), препаратов, воздействующих на глюкокортикоидные рецепторы (мифепристона), и препаратов, оказывающих влияние на гипофизарную ткань (каберголина, пасиреотида) [5]. Важно указать, что в Российской Федерации зарегистрированные показания для осуществления медикаментозного контроля эндогенного гиперкортицизма среди указанных препаратов имеет только пасиреотид. Возможность использования остальных препаратов, несмотря на патофизиологическую обоснованность, должна обсуждаться с пациентами индивидуально [4].

В случаях эктопированного очага секреции АКТГ необходимо оценить возможность проведения его хирургической резекции. При невозможности выполнения оперативного лечения (например, в условиях отсутствия визуализации очага патологической секреции АКТГ, при метастатическом распространении) стоит рассмотреть вариант медикаментозной терапии (аналогами соматостатина, блокаторами стероидогенеза) [5, 18].

Если состояние особенно тяжелое и/или вышеуказанные методы не оказались достаточно эффективными, а также в условиях неверифицированной локализации очага секреции АКТГ двусторонняя адреналэктомия остается потенциально спасающим жизнь вариантом лечения [2].

Поскольку признаки и симптомы эндогенного гиперкортицизма как классического, так и циклического течения имеют тенденцию прогрессировать с течением времени, и заболевание в конечном итоге может привести к летальному исходу, лечение указанного патологического состояния не следует откладывать.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циклический синдром Кушинга — редкая, трудно диагностируемая форма эндогенного гиперкортицизма ввиду непостоянности клинических проявлений и противоречивости лабораторных. Возникновение и продолжительность нового эпизода гиперкортицизма непредсказуемы, межцикловые периоды могут существенно варьироваться по длительности (от нескольких дней до месяцев). По этиологии заболевание может быть как центрального (в большинстве случаев), так и периферического генеза, что еще больше затрудняет верификацию диагноза и выбор стратегии дальнейшего лечения.

В приведенном клиническом случае представлены данные о четырех зафиксированных эпизодах гиперкортицизма, сменяющихся периодами нормализации гормонального профиля, что позволяет сделать вывод о циклической форме болезни Кушинга. С учетом верификации аденомы гипофиза размерами более 6 мм по результатам МРТ, проведение оперативного лечения в объеме трансназальной аденомэктомии обосновано. Развитие надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде свидетельствовало об успешности проведенного хирургического лечения. Однако, принимая во внимание возникновение рецидива заболевания, подтвержденного клиническими и лабораторно-диагностическими данными, требовалось продолжение лечения. Выбор в пользу повторного оперативного вмешательства на фоне регресса заболевания обоснован наличием макроаденомы гипофиза по данным МРТ головного мозга, а также

возможностью проведения операции в высокоспециализированном стационаре. Результаты лабораторного обследования в послеоперационном периоде (развитие надпочечниковой недостаточности, регресс клинических проявлений, улучшение общего самочувствия) свидетельствуют в пользу эффективности проведенного лечения. Данными ИГХ-исследования удаленной ткани подтверждено наличие кортикотропиномы. В настоящее время продолжается амбулаторное наблюдение пациентки.

Таким образом, циклический синдром Кушинга — диагностическая дилемма, с которой врачи могут столкнуться в клинической практике. В данном случае требуются особо тщательное динамическое наблюдение пациента и оценка клинико-лабораторных данных. Описание клинических случаев гиперкортицизма циклического течения имеет важное значение для формирования представления о специфике заболевания, возможностях его диагностики и лечения.

С ростом числа пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение, клиницистам следует быть еще более внимательными при подозрении на наличие гиперкортицизма по данным анамнеза, особенно при получении противоречивых результатов обследования. В сомнительных случаях требуется проводить динамическое лабораторно-инструментальное обследование с целью исключения патологии, фиксирование субъективных симптомов гиперкортицизма, чтобы не пропустить редкую, но тяжелую патологию.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Согласие пациента.** Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемых в статье пациентов на публикацию их медицинских данных в журнале «Проблемы эндокринологии».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Birke G, Diczfalusy E. Fluctuation in the excretion of adrenocortical steroids in a case of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1956;16(2):286-290. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-16-2-286>
2. Świątkowska-Stodulska R, Berlińska A, Stefańska K, et al. Cyclic Cushing's Syndrome – A Diagnostic Challenge. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(9):1158-1168. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.658429>
3. Albani A, Berr CM, Beuschlein F, et al. A pitfall of bilateral inferior petrosal sinus sampling in cyclic Cushing's syndrome. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):105. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0433-9>
4. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации: Болезнь Иценко-Кушинга.* М.; 2021. [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii: Bolezn' Itsenko-Kushinga.* Moscow; 2021. (In Russ.).]
5. Albiger NME, Scaroni CM, Mantero F. Cyclic Cushing's syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1253-1260. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000800011>
6. Liu Z, Zhang X, Wang Z, et al. High positive predictive value of the combined pituitary dynamic enhanced MRI and high-dose dexamethasone suppression tests in the diagnosis of Cushing's disease bypassing bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Sci Rep.* 2020;10(1):14694. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71628-0>
7. Araya AV, Romero C, Lemp M. Combined dexamethasone and desmopressin test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome and pseudo-cushing's states. *Pituitary.* 2017;20(5):602-603. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0824-8>
8. Беляя Ж.Е. *Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе:* Дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2013. [Belaia ZhE. *Ranniaia diagnostika endogenного giperkortitsizma. Kanonicheskii signal'nyi put' i izmenenie kostnogo metabolizma pri gliukokortikoidnom osteoporoze* [dissertation]. Moscow; 2013. (In Russ.).]
9. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med.* 1994;120(10):817-820. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001>
10. Coulon G, Fellmann D, Arbez-Gindre G, Pageaut Latent pituitary adenoma. *Autopsy study.* 1983;59(40):2747-2750.

11. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer*. 2004;101(3):613-619. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
12. Miao H, Lu L, Zhu H, et al. Experience of Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: 88 Cases With Identified Causes. *Endocr Pract*. 2021;27(9):866-873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.02.015>
13. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1217-1225. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000800007>
14. Farage M, Costa MA da DL, Godoy-Matos AF. A rare case of Cushing syndrome by cyclic ectopic-ACTH. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(5):324-330. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000500008>
15. Vilar L, Freitas MDC, Faria M, et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1207-1216. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000800006>
16. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Проблемы Эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №6. — С. 35-40. [Dedov II, Belaya ZE, Sitkin II, et al. Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):35-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955635-40>
17. Suwaifi Y, Al Zaman Y. Cyclical Cushing's syndrome: A Diagnostic dilemma. *Bahrain Medical Bulletin*. 2019;41(2):106-108.
18. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371-377. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1542>

Рукопись получена: 27.06.2022. Одобрена к публикации: 16.11.2022. Опубликовано online: 28.02.2023

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Доровских Анна Владимировна [Anna V. Dorovskikh, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5724-6763>; SPIN-код: 7800-0219; e-mail: a.v.dorovskikh@gmail.com

**Дзеранова Лариса Константиновна**, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

**Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD,

PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

**Лапшина Анастасия Михайловна**, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN-код: 1582-5033; e-mail: nottoforget@yandex.ru

**Воротникова Светлана Юрьевна**, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; SPIN-код: 6571-1206; e-mail: vorotnikova.s.y@gmail.com

**Шутова Александра Сергеевна** [Aleksandra S. Shutova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>;

SPIN-код: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

**Перепелова Маргарита Александровна** [Margarita A. Perepelova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5824-6490>;

SPIN-код: 8950-0673, e-mail: margo.doktor@mail.ru

**Григорьев Андрей Юрьевич**, д.м.н. [Andrei Yu. Grigoriev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>;

SPIN-код: 8910-8130; e-mail: medway26@gmail.com

**Азизян Вилен Неронович**, к.м.н. [Vilen N. Azizyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>;

SPIN-код: 7666-5950; e-mail: vazizyan@mail.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Доровских А.В., Пигарова Е.А., Лапшина А.М., Воротникова С.Ю., Шутова А.С., Перепелова М.А., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н. Циклический синдром Кушинга: трудности диагностического поиска и выбора тактики лечения. Клинический случай // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 8-14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13140>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Dorovskikh AV, Pigarova EA, Lapshina AM, Vorotnikova SY, Shutova AS, Grigoriev AY, Azizyan VN. Cyclic Cushing's syndrome: difficulties of diagnostic search and choice of treatment tactics. A clinical case. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):8-14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13140>



## КАЗУИСТИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ КАРЦИНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *MEN1*



© С.В. Пылина\*, Е.И. Ким, Е.В. Бондаренко, Ю.А. Крупинова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Рак околощитовидных желез (ОЩЖ), как правило, является спорадическим, однако встречается и при наследственных синдромах. Распространенность карциномы среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом составляет около 1% случаев. Сложность диагностики рака ОЩЖ заключается в отсутствии надежных предоперационных предикторов. Клиническая картина чаще всего неспецифична и в целом обусловлена симптомами гиперкальциемии. Данный диагноз рекомендуется устанавливать по результатам морфологического исследования только при наличии истинных признаков инвазии, при этом иммуногистохимическое исследование может быть использовано лишь в качестве вспомогательного метода диагностики. Случаи рака ОЩЖ в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) крайне редки, поэтому диагностический поиск может быть сопряжен с рядом трудностей. Мы представляем описание двух клинических случаев пациенток с раком ОЩЖ и верифицированными гетерозиготными мутациями в гене *MEN1*. Описанные нами случаи демонстрируют трудности морфологической диагностики рака ОЩЖ, гетерогенность клинических проявлений при мутации в гене *MEN1*, а также необходимость своевременного скрининга на наличие других компонентов синдрома МЭН-1 и мутаций в гене *MEN1* у родственников первой линии родства.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *первичный гиперпаратиреоз; рак околощитовидных желез; синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа.*

## CASUISTIC CASES OF PARATHYROID CARCINOMA WITH A VERIFIED MUTATION IN THE *MEN1* GENE

© Svetlana V. Pylina\*, Ekaterina I. Kim, Ekaterina V. Bondarenko, Julia A. Krupinova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Parathyroid cancer (PTC) is usually sporadic; however, it could be presented as a component of hereditary syndromes. The prevalence of PTC among patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) is about 1% cases. The lack of reliable preoperative predictors significantly complicates the diagnosis of PTC. The clinical course is non-specific and in most cases is determined by severe hypercalcemia. The final diagnosis can only be made on the basis of invasive histopathologic features, while an analysis immunohistochemical (IHC) one can be used only as an additional method. Given the rarity the diagnosis of *MEN1*-related PTC a challenge. We present two clinical cases of patients with PTC and a verified heterozygous mutation in the *MEN1* gene. The described cases demonstrate the complexity of morphological diagnosis for PTC, the heterogeneity of clinical manifestations in patients with the *MEN1* mutation, as well as the need for timely screening to identify other components of *MEN1* syndrome and mutations of the *MEN1* gene among first-line relatives.

**KEYWORDS:** *primary hyperparathyroidism; parathyroid cancer; multiple endocrine neoplasia type 1.*

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак околощитовидных желез (ОЩЖ) в структуре первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) составляет в среднем около 1% и характеризуется более тяжелым клиническим течением, большей частотой гиперкальциемических кризов в сравнении с доброкачественными образованиями [1]. Впервые он был описан Sainton и Millot в 1933 г. [2]. Рак ОЩЖ, как правило, носит спорадический характер и редко встречается в рамках наследственных синдромов. В основном он развивается в составе синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome, HPT-JT), при котором его частота

достигает 15–37,5% [3–5], и семейного изолированного ПГПТ (FHP) [6–7].

Описаны единичные клинические случаи карциномы ОЩЖ при синдромах множественных эндокринных неоплазий 1 и 2А типов (МЭН-1 и МЭН2А) [8–10]. Известно, что МЭН-1 развивается вследствие потери функции опухолевого супрессора менина, однако злокачественная опухоль ОЩЖ у пациентов с этим заболеванием встречается крайне редко (0,28%) и проявляется клиническими признаками, схожими с таковыми при спорадическом ПГПТ [11]. Мы представляем описание двух клинических случаев рака ОЩЖ у пациенток с гетерозиготными мутациями в гене *MEN1*, а также краткий обзор литературы по проблеме.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ №1

## Пациентка Б., 47 лет.

В феврале 2017 г. в связи с возникновением болевого синдрома, сдавления в области шеи, осиплости голоса и боли в костях обратилась за медицинской помощью по месту жительства, где по итогу комплексного обследования впервые установлен диагноз ПГПТ. Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) на момент манифестации составил 614 нмоль/л (15–68), кальция общего — 3,06 ммоль/л (2,2–2,65). При оценке тиреоидного статуса: уровень тиреотропного гормона (ТТГ) 1,11 мМЕ/мл, свободного тироксина (св. Т4) — 11,8 пмоль/л, кальцитонина — менее 2 пг/мл. По данным УЗИ в нижних отделах правой доли щитовидной железы (ЩЖ) размерами 24×22×59 мм (объем 16 см<sup>3</sup>) визуализировалось образование размерами 38×25×26 мм, изоэхогенное, неоднородной солидно-кистозной эхоструктуры, васкуляризованное в режиме цветного дуплексного картирования. В левой доле размерами 55×29×80 мм (объем 64 см<sup>3</sup>) в нижней трети выявлены деформация контура доли и анэхогенное кистозное образование размерами 54×40×61 мм, с четкими контурами, неоднородной эхоструктуры за счет васкуляризации пристеночного солидного участка и наличия множественных септ. Паратрахеально слева позади левой доли железы обнаружено солидное образование с неровными контурами, размерами 30×15×17 мм, средней эхогенности и неоднородной структуры. Лимфатические узлы без особенностей. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов не проводилась.

На скintiграфии с Тс-99м-технетрилом через 2 ч после введения радиофармпрепарата сохранялась его гиперфиксация в проекциях срединного отдела правой и левой долей ЩЖ, со слабой фиксацией под нижним полюсом левой доли ЩЖ, что не позволило достоверно судить о функциональной активности образований. Дополнительно выполнена КТ органов шеи и грудной полости, по результатам которой в корне левого легкого впервые визуализировано образование в S4, размерами 3,2×2,7×3,0 см, по поводу которого было рекомендовано плановое оперативное лечение, от которого пациентка отказалась.

В апреле 2017 г. проведена тиреоидэктомия с паратиреоидэктомией. При интраоперационной ревизии в нижней и средней третях левой доли ЩЖ визуализировалось узловое образование размером до 6 см, с распространением в верхнее средостение. Дорсальнее средней трети левой доли ЩЖ выявлено образование мягкоэластической консистенции размерами 30×20×15 мм. По задней поверхности нижней трети правой доли ЩЖ — железистое образование солидной структуры размером 3 см, а дорсальнее верхнего полюса правой доли — до 8 мм. При гистологическом исследовании в ткани удаленных ОЩЖ обнаружен мультифокальный рост опухолей. Один из узлов с экспансивным ростом, инвазией в капсулу железы и прилежащую мышечную ткань. По данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования индекс пролиферативной активности Ki67 составил около 2%, отмечалась положительная экспрессия цитокератина-7, -8 (CK7, CK8), хромогранина А, ввиду чего образование было расценено как карцинома ОЩЖ. Изменения в ткани ЩЖ соответствовали многоузловому зобу с вторичными изменениями.

В послеоперационном периоде отмечались судороги, эпизоды гипокальциемии, вследствие чего назнача-

лись препараты кальция и витамина D, способствовавшие стабилизации состояния.

В течение последующих 3 лет пациентку активно ничего не беспокоило. С июля 2020 г. стала отмечать нарастающую общую слабость, кашель. При динамической КТ органов грудной полости выявлена отрицательная динамика роста образования в левом легком до 5,2×3,9×4,8 см. По данным бронхоскопии установлены эпителиальное происхождение и нейроэндокринная дифференцировка опухоли. Индекс пролиферации Ki67 составил 25%. Достоверно дифференцировать нейроэндокринный рак от атипичного карциноида по данным представленного материала не представилось возможным. Также отмечалась положительная экспрессия синаптофизина, регулятора апоптоза Bcl2, хромогранина А, цитокератина и отрицательная — тиреоидного фактора транскрипции 1 (TTF-1).

Учитывая клинико-анамнестические данные, была рекомендована консультация онколога. Проведена КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, по результатам которой во внутреннем отделе язычковых сегментов левого легкого на уровне верхней легочной вены определялись патологические мягкотканые массы с бугристыми контурами, неравномерно накапливающие контрастный препарат, размерами до 51×47 мм. В брюшной полости и забрюшинном пространстве визуализированы множественные образования: на уровне малой кривизны желудка конгломерат размерами 41×38 мм, по задней стенке селезеночного изгиба толстой кишки образование 38×44 мм, по переднему контуру хвоста поджелудочной железы (ПЖ) до 29 мм, на уровне левого надпочечника 16×26 мм. По переднему контуру головки ПЖ определялось объемное образование 31×34 мм, структура которого была неоднородна за счет наличия жидкостного компонента и кальцинатов. По месту жительства инициировано 3 курса полихимиотерапии этопозидом и карбоплатином АUC 6 (с июля по сентябрь 2020 г.), после завершения которых пациентка самостоятельно обратилась в другое специализированное онкологическое учреждение для получения второго мнения. В рамках данного обращения произведен пересмотр препаратов ОЩЖ от 2017 г., по результатам которого опухоль расценена как аденома ОЩЖ. При оценке биопсийного материала легкого (от июля 2020 г.) подтвержден иммунофенотип нейроэндокринной опухоли легкого G2. По данным анализов крови выявлено повышение уровня хромогранина А до 210,4 мкг/л (норма до 100), дофамина — до 47 пг/мл (норма до 44). Онкологом-химиотерапевтом назначен аналог соматостатина длительного действия ланреотид 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. Ввиду нейроэндокринного происхождения опухоли в легком рекомендованы проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с GA68 DOTA-TATE и генетическое обследование на синдром МЭН-1.

По данным ПЭТ/КТ всего тела определялась картина 68Ga-DOTA-TATE-позитивных образований: в корне легкого (49×45 мм, Standardized Uptake Value (стандартизированный уровень накопления) SUV=17,39), теле поджелудочной железы (19×13 мм, SUV=6,64), два образования в хвосте ПЖ (11×9 мм, SUV=23,28 и 15×12 мм, SUV 15,22 соответственно) и на уровне малой кривизны желудка (49×36×42, SUV=27,78). 68Ga-DOTA-TATE-негативные образования были обнаружены в головке ПЖ (34×27 мм), в области хвоста ПЖ выявлено не менее трех образований

с наибольшим размером в хвосте (до 54×42 мм), а также узловое образование левого надпочечника (29×21 мм).

Проведено секвенирование панели генов «Гиперпаратиреоз», выявлена патогенная мутация в гене *MEN1* — 1308G>A р. W436X(NM\_130799.2), приводящая к формированию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции белка. В качестве неожиданной находки дополнительно идентифицирована гетерозиготная мутация в гене *RET* (HG38, chr10:43105062C>T, с.736C>T) с неизвестной клинической значимостью. В связи с выявленным синдромом МЭН-1 проведено генетическое исследование у родной дочери пациентки, по результатам которого определена идентичная мутация в гене *MEN1*. Среди компонентов синдрома МЭН-1 определялись: ПГПТ, диагноз установлен по месту жительства при случайном обследовании в 2018 г., в том же году проведена лазерная деструкция образования правой нижней ОЩЖ. Из других компонентов синдрома МЭН-1 подтверждена гормонально неактивная микроаденома гипофиза (2021г.).

С ноября 2021 г. пациентка Б. стала регулярно проходить обследование в ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При первичной госпитализации

основными жалобами были общая слабость, боль в шейном и грудном отделах позвоночника, снижение массы тела на 6 кг за последний год, повышение уровня глюкозы крови до 7 ммоль/л в утренние часы по глюкометру. На тот момент пациентка получала терапию деносумабом 60 мг (иницирована с 2017 г. по месту жительства, показания не установлены, поступление на 3-й месяц после инъекции), ланреотидом 120 мг п/к (11-я инъекция), препаратами цитрата кальция 200–300 мг через день, колекальциферолом 2500 МЕ в день, левотироксином натрия 100 мкг/сут. Кроме того, по назначению гинеколога ввиду ранней хирургической менопаузы с 41 года применялась заместительная гормональная терапия эстроген-гестагенными препаратами. При осмотре визуальные изменения внешности, характерные для акромегалии, гиперкортицизма не выявлены.

Показатели кальциево-фосфорного обмена наиболее соответствовали хроническому послеоперационному гипопаратиреозу. Однако обращали на себя внимание стойкие нормокальциемия и нормокальциурия в отсутствие терапии активными формами витамина D и адекватными дозами кальция, несмотря на гипокальциемический эффект деносумаба (табл. 1). При рентгеноденситометрии

Таблица 1. Пациентка Б. Кальциево-фосфорный обмен, маркеры костного метаболизма, гормональное обследование

| Госпитализации                                              | Ноябрь 2021 г. | Март 2022 г. | Июнь 2022 г. |
|-------------------------------------------------------------|----------------|--------------|--------------|
| Показатели кальций-фосфорного обмена                        |                |              |              |
| Время, прошедшее после последней инъекции деносумаба        | 2 мес          | 7 мес        | 10 мес       |
| ПТГ интактный (15–65), пг/мл                                | 2,36           | 6,43         | 3,42         |
| Кальций общий (2,15–2,55), ммоль/л                          | 2,47           | 2,61         | 3,04         |
| Альбумин (35–50), г/л                                       | 45             | 45,1         | 46           |
| Кальций суточной мочи (2,5–8), ммоль/сут                    | 5,5            | 5,952        | 15,863       |
| Кальций скорр., ммоль/л                                     | 2,37           | 2,508        | 2,92         |
| Фосфор (0,74–1,52), ммоль/л                                 | 0,88           | 1,17         | 1,1          |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                             | 90             | 79           | 80,2         |
| Маркеры костного метаболизма                                |                |              |              |
| Остеокальцин (11–43), нг/мл                                 | 8,8            | -            | 48,36        |
| С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (0,3–0,57), нг/мл | 0,13           | -            | 2,02         |
| Щелочная фосфатаза (40–150), Ед/л                           | 47             | -            | 70           |
| Лабораторный скрининг компонентов синдрома и их осложнений  |                |              |              |
| День после инъекции ланреотида п/к 120 мг                   | 28             | 10           | 9            |
| ИФР1 (51,0–271,0), нг/мл                                    | 401,9          | 357,6        | 452,5        |
| Гликированный гемоглобин, %                                 | 6,8            | -            | -            |
| ГЛК (3,1–6,1), ммоль/л                                      | 6,0            | 6,21         | 5,92         |
| ГЛК + 120 мин, ммоль/л                                      | 6,11           | -            | -            |
| Максимальное подавление уровня СТГ в ходе ОГТТ 1,59 нг/мл   |                |              |              |
| АКТГ (утро) (7,2–63,3), пг/мл                               | 15,0           | 25,4         | -            |
| Кортизол кровь, утро (171,0–536,0), нмоль/л                 | 639,5          | 652,5        | -            |
| Кортизол кровь, утро, нмоль/л. НПТ с 1 мг дексаметазона     | -              | 69,3         | -            |
| Кортизол мочи (100–379), нмоль/сут                          | 389,4          | 396,8        | -            |
| Кортизол слюны (0,5–9,55), нмоль/л                          | -              | 6,6          | -            |
| ТТГ (0,250–3,5), мМЕ/л                                      | 1,215          | 2,326        | -            |
| Пролактин (69–340), мЕд/л                                   | 423,4          | -            | 248,5        |
| Хромогранин (<2)                                            | 0,5            | -            | -            |
| Гастрин (13–115), пг/мл                                     | 41,2           | -            | -            |
| Метанефрин (25–312), мкг/сут                                | -              | -            | 224,1        |
| Норметанефрин (35–445), мкг/сут                             | -              | -            | 491,4        |

**Примечание.** СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АКТГ — аденокортикотропный гормон; НПТ — ночной подавляющий тест; СТГ — соматотропный гормон; ОГТТ — оральная глюкозотолерантная проба, ГЛК — глюкоза.



отмечен прирост минеральной плотности костей за период 2017–2021 гг. в шейке бедренной кости ( $-1,3$  SD vs.  $-1$  SD), поясничных позвонках ( $-0,2$  SD vs.  $0,6$  SD) и лучевой кости ( $-1,8$  SD vs.  $1,5$  SD) по Т-критерию. Была рекомендована отмена препарата с последующим решением вопроса о назначении золедроновой кислоты для профилактики синдрома отмены.

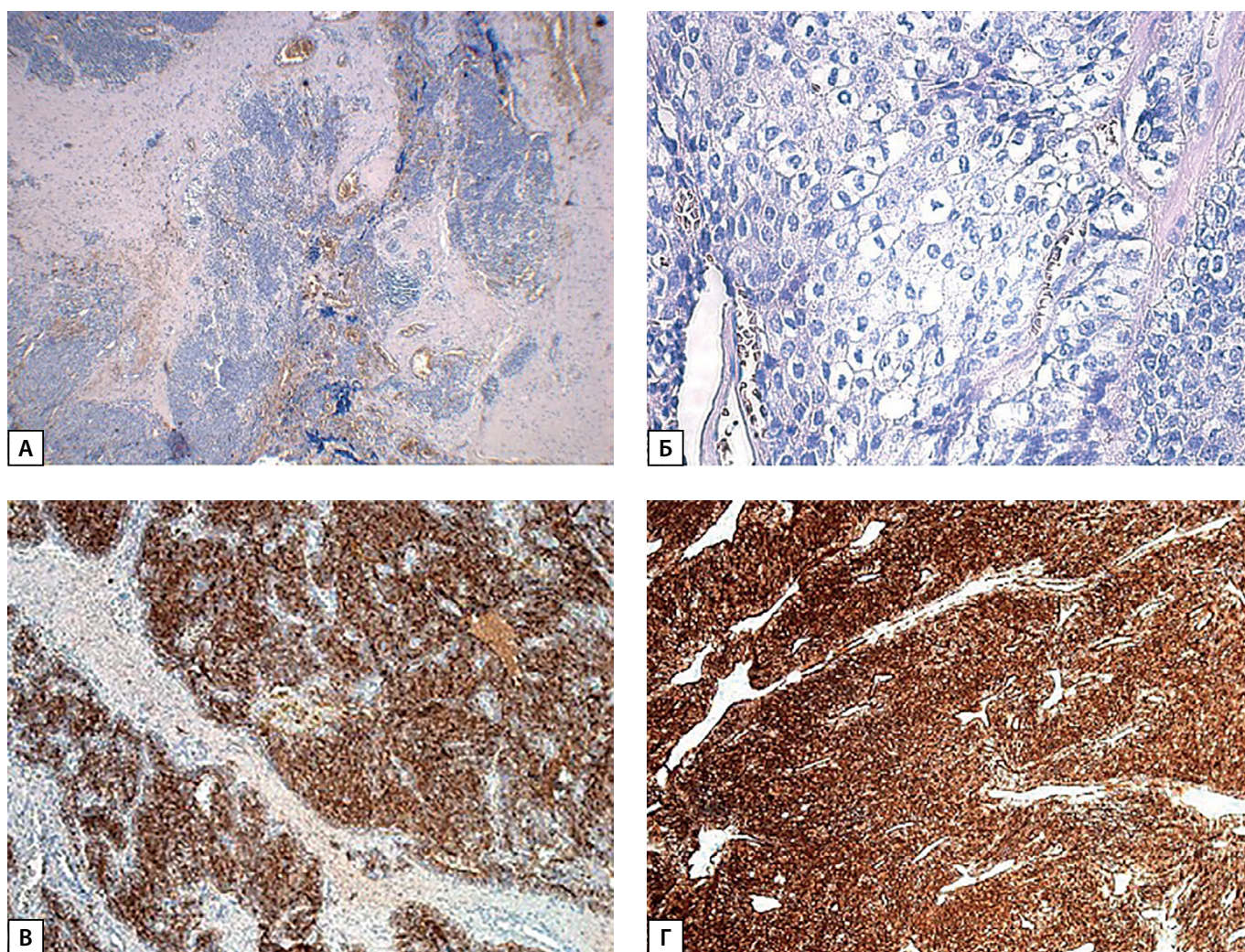
В референс-центре патоморфологических исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России произведен пересмотр операционного материала ЩЖ и ОЩЖ от 2017 г. (блоки и стекла). В готовых гистологических препаратах определялся рост опухоли солидного, трабекулярного и фолликулярного строения из мелких клеток без четких клеточных границ, со слабо эозинофильной цитоплазмой, округлыми базофильными ядрами без видимых ядрышек. Митотическая активность составила 3 митоза в 10 полях зрения ( $\times 400$ ) с атипичной формой деления. В опухоли определялись эмболия тонкостенных кровеносных сосудов, участки фиброза, кровоизлияния, фокусы отложения бурого пигмента и солей кальция, опухоль врастала в собственную соединительную капсулу и прорастала ее. Отмечалась инфильтрация отдельными группами клеток прилежащей жировой

клетчатки, без достоверных признаков инвазии опухолью ткани ЩЖ.

По результатам ИГХ-исследования отмечена положительная экспрессия ПТГ, хромогранина А, Ki-67 — 2%, однако, с учетом низкой пролиферативной активности в прилежащем лимфатическом узле, наиболее вероятно индекс Ki-67 нельзя считать достоверным. Таким образом, морфологическая картина соответствовала карциноме ОЩЖ pT1NxMxPn0LV1 (рис. 1).

В качестве дополнительного метода исследования произведена окраска операционного материала ОЩЖ на парафибромин. Однако полученный результат был сомнительным в связи с низким качеством материала.

В рамках комплексной диагностики впервые проведена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, по результатам которой выявлена макроаденома гипофиза размерами  $5,5 \times 15 \times 10$  мм с интратретроселлярным распространением. На 28-й день после инъекции ланреотида зафиксировано повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) до  $452,5$  нг/мл (табл. 1), а максимальное подавление уровня соматотропного гормона в ходе орального глюкозотолерантного теста составило  $1,59$  нг/мл. Учитывая полученные



**Рисунок 1.** Карцинома ОЩЖ (операционный материал от 2017 г.): А — опухоль солидного строения с инвазивным ростом в прилежащие ткани ( $\times 40$ ); Б — наличие единичного митоза с атипичной формой деления ( $\times 400$ ); В — экспрессия ПТГ; Г — экспрессия хромогранина А.



лабораторно-инструментальные данные, состояние расценено как активная стадия акромегалии, рекомендованы динамический контроль уровня ИФР-1 и продолжение терапии аналогами соматостатина.

Для динамической оценки множественных нейроэндокринных новообразований (НЭН) выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства. Отмечена отрицательная динамика роста образования в корне левого легкого S4 (поперечный-передне-задний-вертикальный) — 84×38×51 мм по сравнению с данными КТ от июля 2020 г. — 51×47 мм, выявлена инвазия опухолью левой легочной вены (опухолевый тромб 8 мм). В средостении визуализированы многочисленные увеличенные лимфатические узлы. В брюшной полости подтверждены многочисленные гипervasкулярные образования в ПЖ, парапанкреатической клетчатке, двенадцатиперстной кишке. Отмечены увеличение размеров печени (17,6×11,1×16,3 см), объемное образование левого надпочечника и узелковая гиперплазия надпочечников.

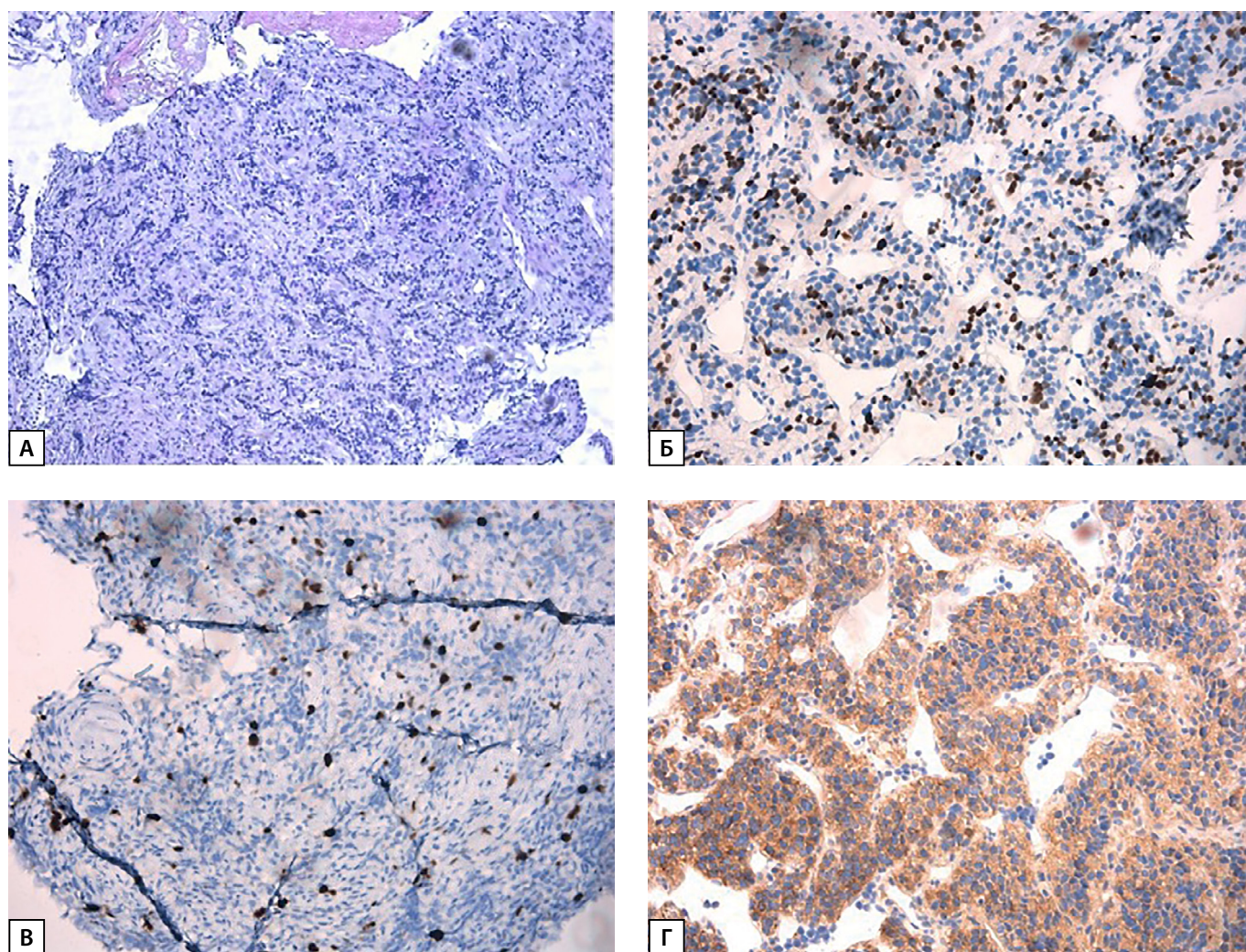
Ввиду утери пациенткой биопсийного материала легкого от июля 2020 г., отрицательной динамики роста образования в корне легкого и ретроспективной вери-

фикации карциномы рекомендована повторная бронхоскопия легких по месту жительства с проведением ИГХ-исследования и окраской на ПТГ для исключения наличия метастаза карциномы ОЩЖ.

С декабря 2021 г. по решению врача-онколога к терапии ланреотидом присоединены капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема в 1–14-й дни и темозоломид 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 10–14-й дни.

При последующих госпитализациях в ОПОЩЖ и НМО были выполнены пересмотр стекол и ИГХ-исследование биопсийного материала легкого от апреля 2022 г. Выявлена положительная реакция опухоли на ТТФ-1 и ПТГ, что морфологически соответствовало высокодифференцированной опухоли легкого, секретирующей ПТГ, и исключало наличие метастаза карциномы ОЩЖ (рис. 2).

На фоне отмены деносуема впервые после операции на ОЩЖ зафиксированы выраженная гиперкальциемия и гиперкальциурия в сочетании с низким уровнем ПТГ, повышением уровней остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена 1-типа (табл. 1). Проведена сцинтиграфия костей, данных за очаговый остеобластный процесс в костях скелета не получено, определялось умеренное повышение метаболизма в по-



**Рисунок 2.** Гистологическое исследование бронхоскопии: А — рост опухоли гнездо-трабекулярного строения из небольших относительно мономорфных клеток со скудной светлой эозинофильной цитоплазмой, округлыми и овальными гиперхромными ядрами. Окраска гематоксилин-эозин (×100); Б — положительная реакция с антителом к ТТФ-1 в части опухолевых клеток. Иммуногистохимическое исследование (×100); В — индекс пролиферативной активности Ki-67 — 10%. Иммуногистохимическое исследование (×100); Г — положительная экспрессия ПТГ в опухолевых клетках. Иммуногистохимическое исследование (×100).

звоночнике и костях таза. С учетом комплекса обследований (в том числе положительной экспрессии ПТГ при ИГХ-исследовании в опухоли легкого), было предположено, что генез гиперкальциемии обусловлен эктопической продукцией ПТГ-подобных пептидов в НЭН легкого. Для коррекции гиперкальциемии и профилактики костных осложнений рекомендованы возобновление инъекций деносумаба в дозе 60 мг п/к, контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена в динамике.

На фоне проводимой полихимиотерапии капецитабином и темозоломидом в течение 6 мес наблюдалась стабилизация процесса (без динамики роста множественных НЭН), в связи с чем терапия была продолжена.

Кроме того, при последующем контроле подтверждена частичная резистентность соматотропиномы к аналогам соматостатина (зафиксировано повышение уровня ИФР-1 на 9–10-е сутки после инъекции ланреотида, табл. 1). По данным динамической МРТ через 6 мес значимых изменений размеров образования не было (5×14×8 мм). По согласованию с онкологом-химиотерапевтом было рекомендовано изменение кратности введения ланреотида (120 мг п/к 1 раз в 21 день), а также дополнительное назначение каберголина 0,5 мг 1 раз в неделю.

В связи с выявленными ранее изменениями в показателях кортизола крови и мочи дополнительно проводилось комплексное обследование на предмет гиперкортицизма (табл. 1). С учетом полученных результатов, умеренное повышение кортизола в утренней сыворотке крови и в суточной моче расценено как изменения функционального характера. Учитывая активную стадию акромегалии, не исключался атипически протекающий, периодически манифестирующий АКТГ-независимый гиперкортицизм. Рекомендован динамический контроль.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ №2

### Пациентка Н., 37 лет.

Из анамнеза известно, что с 2008 г. наблюдалась эндокринологом по месту жительства по поводу узлового нетоксического зоба, визуально увеличение ЩЖ стала отмечать с 2016 г. По результатам УЗИ от 2016 г. общий объем ЩЖ составил 27,8 см<sup>3</sup>, в правой доле визуализировалось гипоехогенное округлое образование с четкими контурами и смешанной васкуляризацией размерами 30×14,1×16,9 мм, в левой доле — образование с гипоехогенным ободком, размерами 38×23,3×24,9 мм и смешанной васкуляризацией. По данным ТАБ узлов — коллоидный зоб (Bethesda II).

В мае 2021 г. при выполнении УЗИ отмечена отрицательная динамика, объем ЩЖ увеличился до 32,3 см<sup>3</sup>, преимущественно за счет образования по заднему контуру правой доли ЩЖ, демонстрировавшего неоднородную структуру с гипоехогенным ободком, размерами 48,7×30,1×41,0 мм, смешанной васкуляризации. По данным лабораторного обследования: кальцитонин менее 1 пг/мл (менее 5), ТТГ 1,75 мМЕ/мл (0,23–5,33). В связи с появлением жалоб на судороги, ощущение «ползания мурашек по рукам», повышение АД до 140/90 мм рт.ст., сопровождающееся головной болью, быструю утомляемость, усталость, было рекомендовано определение сывороточного уровня кальция, который составил 2,81 ммоль/л (2,2–2,65). По результатам последующих лабораторных анализов верифицирован ПГПТ: кальций общ. 2,91 ммоль/л (2,15–2,5), фосфор 0,52 ммоль/л (0,81–1,45), ПТГ 652 пг/мл (20–74) (табл. 2).

Пациентке была рекомендована госпитализация в специализированный эндокринологический стационар. При обследовании данных за классические осложнения ПГПТ получено не было. При УЗИ подтверждены

Таблица 2. Пациент Н. Динамика лабораторных показателей

| Дата/<br>параметр                      | Са общ.,<br>ммоль/л | Фосфор,<br>ммоль/л<br>(0,81–1,45) | Са<br>в суточной<br>моче,<br>ммоль/сут | ПТГ,<br>пг/мл    | ТТГ,<br>мМЕ/л | СКФ<br>(по СКД-ЕРІ),<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 25(ОН)<br>витамин D<br>нг/мл |
|----------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|------------------|---------------|----------------------------------------------------|------------------------------|
| 05.2021                                | 2,81<br>(2,2–2,65)  | 0,37                              | -                                      | -                | -             | -                                                  | -                            |
| 06.2021                                | 2,91<br>(2,15–2,5)  | 0,53                              | -                                      | 652<br>(20–74)   | 1,75          | 116                                                | 16,82                        |
| 07.2021                                | 3,06<br>(2,2–2,65)  | 0,49                              | 9,69<br>(2,5–6,2)                      | 745<br>(16–60)   | 0,64          | -                                                  | -                            |
| 08.2021,<br>после операции             | 2,01<br>(2,2–2,65)  | 0,61                              | -                                      | -                | 0,1           | -                                                  | -                            |
| 09.2021                                | 1,86<br>(2,20–2,65) | -                                 | -                                      | -                | -             | -                                                  | -                            |
| 10.2021                                | 2,81<br>(2,15–2,55) | 1,41                              | 12,6                                   | 8,4<br>(15–65)   | 2,12          | 89                                                 | -                            |
| 10.2021 (на фоне<br>коррекции лечения) | 2,18<br>(2,15–2,55) | -                                 | -                                      | 23,59<br>(15–65) | -             | -                                                  | -                            |
| 02.2022                                | 2,26                | 1,09                              | -                                      | 36,58<br>(15–65) | -             | 114                                                | -                            |



эхо-признаки образования правой нижней ОЩЖ (гипоэхогенное неоднородное, размерами 40×20 мм с усиленной васкуляризацией), а также узлового образования левой доли (изоэхогенное, размерами 33×41 мм с неоднородными гипоэхогенными зонами, гиперваскуляризованное, TIRADS 4). При повторной ТАБ узла левой доли ЩЖ — Bethesda IV. По результатам сцинтиграфии с ОФЭКТ-КТ определялись признаки образования нижней правой ОЩЖ, узловое образование левой доли ЩЖ, активно накапливающее  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил.

В связи с абсолютными показаниями выполнены удаление образования правой нижней ОЩЖ, гемитиреоидэктомия слева. В раннем послеоперационном периоде отмечались судороги в верхних и нижних конечностях, спазм мышц брюшного пресса, была назначена терапия альфакальцидолом 1 мкг утром, карбонатом кальция 1000 мг в сутки с положительным эффектом. По результатам планового гистологического исследования операционного материала диагностирована высококодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала левой доли ЩЖ: образование фолликулярного строения диаметром 4 см с участками ядерной атипии, характерной для папиллярного рака, фокусы скопления ксантомных клеток с отложением бурого пигмента, опухоль окружена неравномерной по толщине фиброзной капсулой с участками врастания без достоверных признаков инвазии. Образование ОЩЖ расценено как атипическая аденома pTis: образование из главных клеток с участками фолликулярного строения, очаговым отеком стромы, капсула опухоли визуализируется на малом фрагменте, неоднородная по структуре с признаками врастания без достоверных признаков инвазии. ИГХ-исследование не проводилось.

В сентябре 2021 г. (через 1 мес после операции) госпитализирована в стационар областной больницы по поводу острой гипокальциемии (табл. 2), проводились в/в инфузии глюконата кальция, доза альфакальцидола увеличена до 4 мкг в сутки, карбоната кальция — до 3000 мг в сутки. При выписке уровень кальция общего составил 2,15 ммоль/л.

В октябре 2021 г. впервые госпитализирована в ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При обследовании выявлена гиперкальциемия — альбумин-скорректированный кальций 2,78 ммоль/л (2,15–2,55) при сниженном уровне ПТГ до 8,4 пг/мл (15–65) (табл. 2). Проводилась постепенная редукция доз с положительной динамикой как сывороточного кальция (альбумин-скорректированный кальций 2,16–2,26 ммоль/л), так и уровня ПТГ (23,59 пг/мл). При выписке рекомендован прием альфакальцидола 1 мкг в сутки, карбоната кальция 1000 мг в сутки, колекальциферола 2000 МЕ в сутки. Принимая во внимание манифестацию ПГПТ в молодом возрасте, заподозрен синдром МЭН-1. В рамках скрининга на предмет наличия компонентов синдрома определен ИФР-1 — в пределах референса, пролактин не определялся (регулярный менструальный цикл, 2 самостоятельные беременности в анамнезе). При проведении МСКТ брюшной полости с забрюшинным пространством впервые диагностирован правосторонний нефролитиаз (конкременты до 3,5 мм, плотностью около 810 HU), а также образование в хвосте поджелудочной железы (12×13×12 мм с жидкостным компонентом в центре, не накапливающим контрастный пре-

парат, и гиперваскулярным ободком в артериальную фазу сканирования плотностью до 160 HU), подозрительное в отношении НЭН. С учетом размеров выявленного образования и отсутствия признаков гормональной активности, были рекомендованы повторное МСКТ брюшной полости с контрастом через 6–8 мес, оценка уровня хромогранина А в плановом порядке, амбулаторно.

При пересмотре послеоперационного гистологического материала диагноз атипической аденомы был изменен на карциному правой нижней ОЩЖ (pT1NxMx Pn0 LV1): образование из атипичных главных клеток, формирующих солидные поля, на отдельных участках фолликулярные структуры, с участками отека и фиброза стромы, капсула в препаратах определялась на отдельных участках, отмечались участки «внедрения» опухоли в нее, сомнительные признаки сосудистой инвазии, без митотической активности (рис. 3). При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках выявлена положительная экспрессия ПТГ, по результатам оценки экспрессии CD34 — сосудистая инвазия опухоли (рис. 3, Б). Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 2%. Также проведено дополнительное ИГХ-окрашивание гистологического материала на парафибромин, по результатам которого экспрессия сохранена (рис. 4).

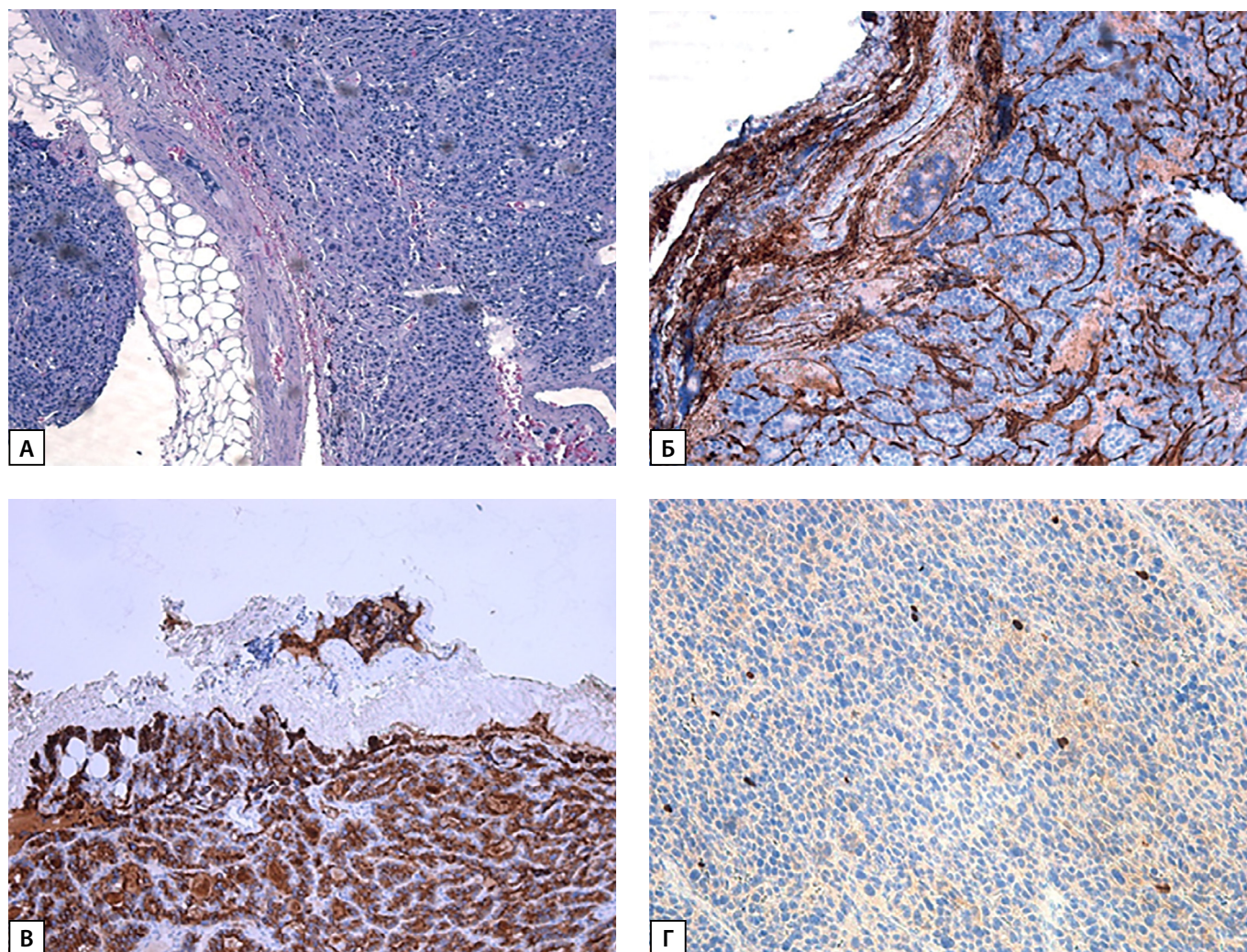
В дальнейшем на фоне коррекции лечения показатели кальций-фосфорного обмена нормализовались (табл. 2), по результатам УЗИ ЩЖ и ОЩЖ от февраля 2022 г. данных за структурный рецидив заболевания не получено.

С учетом диагноза карциномы ОЩЖ, сохранения экспрессии парафибромина (потеря экспрессии с высокой долей вероятности говорит о мутации в гене *CDC73*), пациентке было рекомендовано секвенирование панели «Гиперпаратиреоз» (включающей, помимо *MEN1*, ген *CDC73*), по результатам которого обнаружена гетерозиготная мутация в 4 экзоне гена *MEN1* (c.658T>C, p.Trp220Arg). Вариант не имеет частот в базах данных аллельных вариантов человека, по совокупности сведений замена расценивается как вероятно патогенный вариант (OMIM: 613733). При генетическом обследовании сына (10 лет) и дочери (13 лет) у обоих выявлена идентичная мутация в гене *MEN1* (c.658T>C, p.Trp220Arg в 4-м экзоне). Рекомендованы обследование с целью исключения ПГПТ, а также генетическое тестирование других родственников 1-й линии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение ОЩЖ в рамках синдрома МЭН-1 наиболее часто обусловлено гиперплазией ОЩЖ, реже встречаются множественные аденомы. Характер роста гиперплазированных клеток при МЭН-1-индуцированной трансформации ОЩЖ может быть диффузным, узловым или диффузно-узловым [12], что в ряде случаев затрудняет дифференциальную диагностику между типичной аденомой и диффузно-узловой гиперплазией с наличием одного доминантного узла. При этом случаи злокачественного поражения и/или возникновения атипических аденом ОЩЖ при МЭН-1 казуистически редки: на сегодняшний день в литературе описано всего 17 случаев рака ОЩЖ в рамках данного синдрома [13–26] (табл. 3).





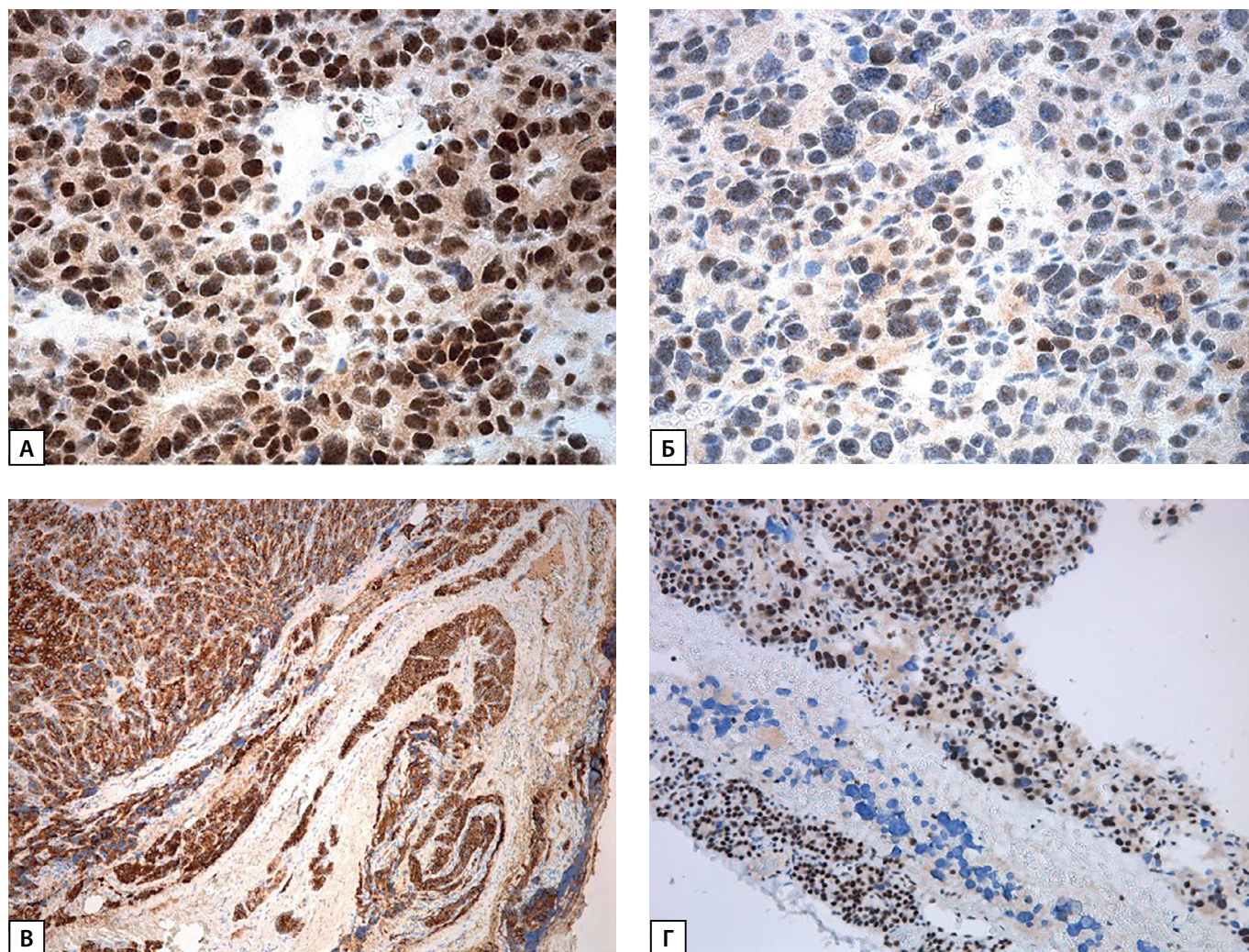
**Рисунок 3.** А — карцинома ОЩЖ, окраска гематоксилин-эозином (×100); Б — экспрессия CD34, сосудистая инвазия (×100); В — экспрессия ПТГ в опухоли за пределами капсулы; Г — экспрессия Ki-67 2%.

Диагноз карциномы ОЩЖ представляет собой серьезный диагностический вызов для широкого круга специалистов. Ввиду отсутствия достоверных предоперационных маркеров заболевания диагноз устанавливается на основании результатов морфологического исследования. Первоначально для диагностики рака ОЩЖ использовались критерии, представленные Schantz и Castleman еще в 1973 г. На основании оценки 70 карцином ОЩЖ ими были предложены капсулярная или сосудистая инвазия, широкие фиброзные тяжи, наличие митозов в паренхиматозной ткани [27]. Однако многие из этих признаков (некрозы, широкие фиброзные тяжи, сращение с соседними структурами без инвазии в них, солидный или трабекулярный тип строения, ядерная атипия) могут наблюдаться и при атипических аденомах ОЩЖ [28]. К тому же широкие фиброзные тяжи могут быть артефактами после ТАБ [29], появляться во время подготовки гистологического материала, а также нередко встречаться у пациентов с синдромом МЭН-1 и МЭН-2 [30]. Поэтому на сегодняшний день в соответствии с критериями, предложенными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), 2017 [31], диагноз карциномы ОЩЖ устанавливается только при наличии достоверных признаков инвазивного роста в прилежащие структуры, доказанной сосудистой инвазии и/или документированных метастазов [32]. Тем не менее сто-

ит отметить, что не всегда при гистологическом исследовании удастся оценить состояние капсулы на всем протяжении, а признаки сосудистой инвазии могут быть не столь очевидны.

Ранее в исследованиях было показано, что потеря ядерной экспрессии парафибромину имеет специфичность 96% и чувствительность 99% в качестве маркера карциномы ОЩЖ [33]. Белок парафибромин кодирует ген *CDC73*, ответственный за развитие синдрома НРТ-ЈТ и рака ОЩЖ, предполагается, что после биаллельной инактивации этого гена ингибиторный эффект парафибромину на активность циклина D1 теряется, что приводит к неопластической трансформации в ткани ОЩЖ [34]. Однако присутствие экспрессии парафибромину не позволяет полностью исключить возможность мутации в гене *CDC73* по причине инактивации в виде точечных мутаций, что может приводить к сохранению экспрессии парафибромину [35]. Ввиду того, что карцинома ОЩЖ встречается редко, но при наличии мутации НРТ-ЈТ в 15% случаев [36], генетический скрининг на мутацию в гене *CDC73* рекомендуется всем пациентам. Поиск специфических ИГХ-маркеров, подобных парафибромину, способных повысить специфичность гистологического исследования и помочь в дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными образованиями ОЩЖ, продолжается. Среди наиболее известных можно





**Рисунок 4.** Окраска на парафибрин: А, Б — участки с позитивным окрашиванием ядер разной интенсивности и поля цитоплазматической реакции,  $\times 400$ ; В — выраженная ядерная экспрессия в окружающей опухоль паратиреоидной ткани,  $\times 100$ .

выделить Ki-67, галектин-3, PGP9.5, BRCA2 [37], Bcl-2a, Rb [38], p27, PRAD1, циклин D1, COX-1/2, Gst-π и белки сигнального пути sonic hedgehog [39], PAX8, GATA-3, CGA, MyoD1, HMB 45, TFE3, EMA [40], однако их прогностическая ценность остается предметом дискуссий.

В представленных нами клинических случаях постановка диагноза карциномы ОЩЖ основана прежде всего на достоверных признаках инвазивного роста. В первом случае отмечено прорастание опухоли за пределы собственной капсулы, во втором благодаря ИГХ-исследованию и оценке экспрессии CD34 выявлена сосудистая инвазия. С целью уточнения этиологии карциномы ОЩЖ, в качестве дополнительного метода диагностики, проведена оценка экспрессии парафибромина. В первом клиническом случае оценить экспрессию парафибромина не удалось вследствие отсутствия окрашивания внутреннего положительного контроля (эндотелий сосудов) при положительном внешнем контроле, что предположительно свидетельствовало о низком качестве послеоперационного гистологического материала и исключало технические ошибки в протоколе исследования. Во втором случае экспрессия парафибромина была сохранена, что с высокой вероятностью свидетельствовало об отсутствии мутации *CDC73*.

В обоих клинических случаях наблюдалась прямая зависимость пенетрантности компонентов синдро-

ма МЭН-1 от возраста пациентов, что подтверждается Schaaf L. и соавт. [41]. Поскольку каждое новое проявление синдрома МЭН-1 увеличивает частоту осложнений и снижает качество жизни пациентов, в рамках своевременной диагностики данного заболевания применяется программа генетического скрининга, предложенная Thakker R. и соавт. [42]. Обследование на предмет мутаций в гене *MEN1* может быть рекомендовано как пациентам при наличии минимум двух НЭН (клинический случай №1), так и пациентам молодого возраста, у которых выявлен только ПГПТ (клинический случай №2). Поскольку синдром МЭН-1 является аутосомно-доминантным заболеванием с вероятностью передачи дефектного гена в 50% случаев, генетический скрининг рекомендовано проводить среди родственников пробанда, относящихся к первой линии родства. Однако при верифицированной карциноме ОЩЖ проведения секвенирования только в пределах гена *MEN1* недостаточно для исключения других наследственных заболеваний, сопровождающихся развитием ПГПТ. В подобной ситуации предпочтительным будет исследование панели генов, ассоциированных с ПГПТ. Проведение секвенирования панели генов «Гиперпаратиреоз» (клинический случай №1) позволило выявить мутации сразу в двух генах — *MEN1* и *RET*. Клиническая картина заболевания в представленном нами случае соответствовала «классическому фенотипу» МЭН-1.



Таблица 3. Клинические случаи рака ОЩЖ в составе МЭН-1

| №  | Автор, год                 | Пол | Возраст на момент постановки ПГПТ | ПТГ, пг/мл | Кальций, ммоль/л | Количество измененных ОЩЖ | Морфологическая характеристика опухолей ОЩЖ | Метастазы                                           | Другие компоненты МЭН                                                                            | Генетическая мутация            | Семейный анамнез                                                                                      |
|----|----------------------------|-----|-----------------------------------|------------|------------------|---------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | C.Wun Wu, 1992 [13]        | М   | 52                                | 154,3      | 4,1              | 1                         | Рак                                         | Местный рецидив + метастазы в органы грудной клетки | Аденома гипофиза                                                                                 | -                               | Неотягощен                                                                                            |
| 2  | M. Sato, 2000 [14]         | Ж   | 51                                | Нет данных | 2,7              | 4                         | 1 — рак<br>3 — аденома                      | Нет                                                 | Нет данных                                                                                       | 842delC in exon 4               | Неотягощен                                                                                            |
| 3  | S. Dionisi, 2002 [15]      | М   | 35                                | 707        | 3,4              | 1                         | Рак                                         | Метастазы в средостение                             | Синдром Золлингера–Эллисона; липома                                                              | -                               | Неотягощен                                                                                            |
| 4  | A. Agha, 2007 [16]         | Ж   | 69                                | 342,7      | 3,9              | 1                         | Рак                                         | Рецидив (эктопия ОЩЖ в средостение)                 | Пролактинома; гормонально-неактивная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы               | -                               | Неотягощен                                                                                            |
| 5  | A. Agha, 2007 [16]         | М   | 32                                | 254,5      | 3,7              | 1                         | Рак                                         | Нет                                                 | Гастроиннома; инсулинома гиперплазия надпочечников; синдром Иценко–Кушинга                       | -                               | У матери — ПГПТ; у дочери — гипогликемии                                                              |
| 6  | R. Shih, 2009 [17]         | Ж   | 53                                | 1354       | 3,4              | 1                         | Рак                                         | -                                                   | Аденома гипофиза; гастринома; инциденталомы надпочечников                                        | c.1406_13dup8                   | Неотягощен                                                                                            |
| 7  | S.Kalavalapalli, 2010 [18] | Ж   | 44                                | 79,1       | 2,7              | 4                         | -                                           | Метастазы в легкие                                  | ИПФР-1 аденома гипофиза; гормонально-неактивная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы    | -                               | Неотягощен                                                                                            |
| 8  | C. del Pozo, 2011 [19]     | М   | 50                                | 204        | 3,1              | 1                         | Рак                                         | Рецидив                                             | Гастроиннома (злокачественная); гормонально-неактивная аденома гипофиза                          | W183C in exon 3                 | У дочери — мутация c.549G>T                                                                           |
| 9  | L. Juodele, 2011 [20]      | Ж   | 39                                | 311,8      | 3,3              | 2                         | Рак                                         | Рецидив                                             | Микропролактинома; инсулинома (злокачественная); липома; инциденталомы надпочечников             | c.129insA-codon43 in exon 2     | У отца — гастринома (причина смерти); у сына — мутация c.129_130insA                                  |
| 10 | K. Lee, 2013 [21]          | Ж   | 59                                | 248,2      | 3,2              | 1                         | Рак                                         | Нет                                                 | Микроаденомы гипофиза (2); инциденталомы надпочечников                                           | -                               | Нет данных                                                                                            |
| 11 | N. Singh Ospina, 2014 [22] | М   | 62                                | 127,3      | 3,1              | 4                         | 1 — рак<br>3 — аденома                      | Рецидив                                             | Гастроиннома; рак легких; инциденталомы надпочечников                                            | -                               | Отягощен по МЭН1                                                                                      |
| 12 | I. Christakis, 2016 [23]   | М   | 64                                | 42         | 2,6              | 4                         | 1 — рак<br>3 — гиперплазия                  | Нет                                                 | Гормонально-активная опухоль поджелудочной железы; рак легких                                    | c.703G > A (p.E235K)            | Нет данных                                                                                            |
| 13 | I. Christakis, 2016 [23]   | М   | 56                                | 673,1      | 3,4              | 4                         | 1 — рак<br>3 — гиперплазия                  | Нет                                                 | Гормонально-активная опухоль поджелудочной железы; инциденталомы надпочечников; аденома гипофиза | c.1378C > T (p.R460X)           | Нет данных                                                                                            |
| 14 | Y. Omi, 2017 [24]          | М   | 40                                | 522        | 2,74             | 4                         | 2 — рак<br>2 — гиперплазия                  | Нет                                                 | Гормонально-неактивная аденома гипофиза; опухоль поджелудочной железы                            | -                               | У матери — МЭН1 (ПГПТ, пролактинома, гормонально-неактивная опухоль поджелудочной железы; рак легких) |
| 15 | L. Cinque, 2017 [25]       | М   | 61                                | Нет данных | Нет данных       | 2                         | 1 — рак<br>1 — нет данных                   | Нет                                                 | Инциденталомы надпочечников; опухоль поджелудочной железы                                        | c.1252G > A; p.D418 N in exon 9 |                                                                                                       |
| 16 | L. Cinque, 2018 [25]       | М   | 55                                | 286        | 1,48             | 1                         | Рак                                         | Нет                                                 | Инциденталомы надпочечников                                                                      | c.1252G>A; p.D418 N in exon 9   |                                                                                                       |
| 17 | G. Di Meo, 2018 [26]       | М   | 62                                | 391,7      | 2,92             | 1                         | Рак                                         | Нет                                                 | Нет данных                                                                                       | -                               | У брата ПГПТ, мутация (c.1252 G > A).                                                                 |

И хотя ПГПТ может развиваться при мутациях в гене *RET*, к преобладающим компонентам синдрома МЭН-2 все же относят медуллярный рак ЩЖ и феохромоцитому, которых у пациентки Б. диагностировано не было. По данным литературы, сочетание данных мутаций может давать вариабельную симптоматику [43, 44]. Однако, по мнению Frank-Raue K. и соавт. [45], при установлении мутации с неясной клинической значимостью, как в случае пациентки Б., клинические проявления МЭН-2 могут полностью отсутствовать.

Несмотря на то что на сегодняшний день не доказана взаимосвязь между типом мутации в гене *MEN1* и прогнозом течения заболевания, в семьях с синдромом МЭН-1 риск смертности ниже по сравнению с лицами со спорadicеской формой МЭН-1 [46]. Это свидетельствует о необходимости раннего генетического скрининга и прицельного диспансерного наблюдения в специализированных учреждениях, что позволит улучшить прогноз пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев поражение ОЩЖ при МЭН-1 представлено гиперплазией, но не стоит забывать о возможности развития рака в качестве единственного или одного из компонентов синдрома. Диагностика рака ОЩЖ основана на выявлении достоверных признаков инвазивного роста. Тем не менее специфичность морфологического исследования для карциномы ОЩЖ может существенно варьировать, что в сомнительных случаях

требует использования вспомогательных методов диагностики, в том числе ИГХ-исследования. Генетический скрининг с использованием панели генов, ассоциированных с ПГПТ, способствует ранней постановке диагноза, проведению комплексной диагностики и своевременному лечению.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом», регистрационный номер 121030100032-7.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных или потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Пылина С.В., Ким Е.И. — написание основного текста статьи, анализ литературных данных, Бондаренко Е.В. — получение и интерпретация результатов, проведение ИГХ-исследований, описание препаратов; Крупинова Ю.А. — получение и интерпретация результатов; написание рукописи; Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы/

**Согласие пациента.** Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме для публикации в журнале «Проблемы эндокринологии».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-158. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
- Sainton P, Millot J. Malegne d'un adenoma parathyroïdienne eosinophile. Au cours d'une de Recklinghausen. *Ann Anat Pathol*. 1933;(10):813-814.
- Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., и др. Молекулярно-генетические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №2. — С. 4-11. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Pigarova EA, et al. Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20166224-11>
- Starker LF, Åkerström T, Long WD, et al. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. *Horm Cancer*. 2012;3(1-2):44-51. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-011-0100-8>
- Goudet P, Murat A, Binquet C, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg*. 2010;34(2):249-255. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0290-1>
- Wassif WS, Moniz CF, Friedman E, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer. *J Clin Endocrinology Metab*. 1993;77(6):1485-1489. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.77.6.7903311>
- Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK, et al. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinology Metab*. 2004;89(1):96-102. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030675>
- Jenkins PJ, Satta MA, Simmgen M, et al. Metastatic parathyroid carcinoma in the MEN2A syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(6):747-751. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.3421147.x>
- Alfaro JJ. MEN-2A syndrome and pulmonary metastasis. *Postgrad Med J*. 2002;78(915):51-52. doi: <https://doi.org/10.1136/pmj.78.915.51>
- Posada-González M, Gómez-Ramírez J, Luque-Ramírez M, et al. Nonfunctional metastatic parathyroid carcinoma in the setting of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome. *Surg Res Pract*. 2014;2014(915):1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/731481>
- Singh Ospina N, Sebo TJ, Thompson GB, et al. Prevalence of parathyroid carcinoma in 348 patients with multiple endocrine neoplasia type 1 — case report and review of the literature. *Clin Endocrinol*. 2015;84(2):244-249. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12714>
- Frank-Raue K, Rondot S, Hoepfner W, et al. Coincidence of Multiple Endocrine Neoplasia Types 1 and 2: Mutations in the RET protooncogene and MEN1 tumor suppressor gene in a family presenting with recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4063-4067. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1759>
- Wu CW, Huang CI, Tsai ST, et al. Parathyroid carcinoma in a patient with non-secretory pituitary tumor: a variant of multiple endocrine neoplasia type-1? *Eur J Surg Oncol*. 1992;18:517-520.
- Sato M, Miyauchi A, Namihira H, et al. A newly recognized germline mutation of MEN1 gene identified in a patient with parathyroid adenoma and carcinoma. *Endocrine*. 2000;12:223-226.
- Dionisi S, Minisola S, Pepe J, et al. Concurrent parathyroid adenomas and carcinoma in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: presentation as hypercalcemic crisis. *Mayo Clin Proc*. 2022;77:866-869.
- Agha A, Carpenter R, Bhattacharya S, et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome: two case reports of an unrecognized entity. *J Endocrinol Invest*. 2007;30:145-149. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03347413>
- Shih RYW, Fackler S, Maturo S, et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 with a classic germline mutation. *Endocr Pract*. 2009;15:567-572. doi: <https://doi.org/10.4158/ep09045.crr1>
- Kalavalapalli S, Talapatra I, O'Connell IPM. A complex case of Multiple Endocrine Neoplasia type 1 with Metastatic Parathyroid Carcinoma. *Cent Eur J Med*. 2010;5:53-58 doi: <https://doi.org/10.2478/s11536-009-0116-4>



19. del Pozo C, García-Pascual L, Balsells M, et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Case report and review of the literature. *Hormones (Athens)*. 2011;10:326-331. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1325>.
20. Juodelé L, Serapinas D, Sabaliauskas G, et al. Carcinoma of Two Parathyroid Glands Caused by a Novel MEN1 Gene Mutation — a Rare Feature of the MEN 1 Syndrome. *Medicina*. 2011;47:635-639. <https://doi.org/10.3390/medicina47110092>.
21. Lee KM, Kim EJ, Choi WS, et al. Intrathyroidal parathyroid carcinoma mimicking a thyroid nodule in a MEN type 1 patient. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2014;42:212-214. doi: <https://doi.org/10.1002/jcu.22090>.
22. Singh Ospina N, Sebo TJ, Thompson GB, et al. Prevalence of parathyroid carcinoma in 348 patients with multiple endocrine neoplasia type 1 — case report and review of the literature. *Clinical Endocrinology*. 2015;84(2):244-9. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12714>.
23. Christakis I, Busaidy NL, Cote GJ, et al. Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinico-pathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature. *International Journal of Surgery*. 2016;31:10-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.05.035>.
24. Omi Y, Horiuchi K, Haniu K, et al. Parathyroid carcinoma occurred in two glands in multiple endocrine neoplasia 1: a report on a rare case. *Endocr J*. 2018;65:245-252. doi: <https://doi.org/10.1507/endocr.jej17-0409>.
25. Cinque L, Sparaneo A, Cetani F, et al. Novel association of MEN1 gene mutations with parathyroid carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;14:23-30. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6162>.
26. Di Meo G, Sgarbetta L, Ferraro V, et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: case report and systematic literature review. *Clin Exp Med*. 2018;18:585-593. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0512-7>.
27. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer*. 1973;31(3):600-605. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197303\)31:3<600::AID-CNCR2820310316>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197303)31:3<600::AID-CNCR2820310316>3.0.CO;2-0).
28. Sharretts JM, Kebebew E, Simmonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol*. 2010;37(6):580-590. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.10.013>.
29. Kim J, Horowitz G, Hong M, et al. The dangers of parathyroid biopsy. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2017;46(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s40463-016-0178-7>.
30. Duan K, Mete O. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turkish J Pathol*. 2015;46(1):4. doi: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01316>.
31. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. The TNM classification of malignant tumours — towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):849-851. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30438-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30438-2).
32. DeLellis RA. *Parathyroid adenoma*. In: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC; 2017. P. 153-158.
33. Tan M-H, Morrison C, Wang P, et al. Loss of Parafibromin Immunoreactivity Is a Distinguishing Feature of Parathyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(19):6629-6637. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0493>.
34. Woodard GE, Lin L, Zhang J-H, et al. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene*. 2005;24(7):1272-1276. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208274>.
35. Mehta A, Patel D, Rosenberg A, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: Results of operative management. *Surgery*. 2014;156(6):1315-1325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.004>.
36. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):64-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09709-1>.
37. Pearce SHS, Trump D, Wooding C, et al. Loss of heterozygosity studies at the retinoblastoma and breast cancer susceptibility (BRCA2) loci in pituitary, parathyroid, pancreatic and carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(2):195-200. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.d011561.x>.
38. Subramaniam P, Wilkerson S, Shiepherd JJ. Inactivation of retinoblastoma gene in malignant parathyroid growths: a candidate genetic trigger? *Aust N Z J Surg*. 1995;65(10):714-716. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1995.tb00542.x>.
39. Erovic BM, Harris L, Jamali M, et al. Biomarkers of parathyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2012;23(4):221-231. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-012-9222-y>.
40. Hu L, Xie X. Parathyroid carcinoma with sarcomatoid differentiation: a case report and literature review. *Diagn Pathol*. 2020;15(1):142. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-020-01060-5>.
41. Schaaf L, Pickel J, Zinner K, et al. Developing effective screening strategies in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN 1) on the basis of clinical and sequencing data of german patients with MEN 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(08):509-517. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-97016>.
42. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>.
43. Brown SJ, Riconda DL, Zheng F, et al. Features of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and 2A in a patient with both RET and MEN1 germline mutations. *J Endocr Soc*. 2020;4(4):142. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa020>.
44. Mastroianno S, Torlontano M, Scillitani A, et al. Coexistence of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2 in a large Italian family. *Endocrine*. 2011;40(3):481-485. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9501-2>.
45. Frank-Raue K, Rondot S, Hoepfner W, et al. Coincidence of Multiple Endocrine Neoplasia Types 1 and 2: Mutations in the RET protooncogene and MEN1 tumor suppressor gene in a family presenting with recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4063-4067. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1759>.
46. Goudet P, Murat A, Binquet C, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J of Surg*. 2009;34(2):249-255. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0290-1>.

Рукопись получена: 04.10.2022. Одобрена к публикации: 05.11.2022. Опубликовано online: 28.02.2023

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Пылина Светлана Викторовна [Svetlana V. Pylina, MD]**, адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-4920-2143; SPIN-код: 1570-9474; e-mail: [pylina@icloud.com](mailto:pylina@icloud.com)

**Ким Екатерина Игоревна [Ekaterina I. Kim, MD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; SPIN-код: 1628-2139; e-mail: [kat-alex2007@mail.ru](mailto:kat-alex2007@mail.ru)

**Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; SPIN-код: 3564-7654; e-mail: [bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru](mailto:bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru)

**Крупина Юлия Александровна [Julia A. Krupinova, MD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>; SPIN-код: 6279-8247; e-mail: [j.krupinova@gmail.com](mailto:j.krupinova@gmail.com)

**Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; SPIN-код: 8848-2660; e-mail: [eremkina.anna@endocrincentr.ru](mailto:eremkina.anna@endocrincentr.ru)

**Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875 e-mail: [parathyroid.enc@gmail.com](mailto:parathyroid.enc@gmail.com)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Пылина С.В., Ким Е.И., Бондаренко Е.В., Крупина Ю.А., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Казуистические случаи карциномы околощитовидной железы при верифицированной мутации в гене *MEN1* // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 15-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13176>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Pylyna SV, Kim EI, Bondarenko EV, Krupinova JA, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Casuistic cases of parathyroid carcinoma with a verified mutation in the *MEN1* gene. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):15-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13176>



## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: БЕЗОПАСНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ



© М.А. Коротина\*, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Инфаркт миокарда (ИМ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) встречается в 1,5–3,0 раза чаще, чем в общей популяции. Метформин противопоказан больным СД2 при остром коронарном синдроме из-за риска развития лактат-ацидоза. Возможность применения метформина за пределами первых 48 ч ИМ остается актуальным вопросом, что может способствовать повышению безопасности пациентов.

**ЦЕЛЬ.** Оценить безопасность и качество гликемического контроля при применении метформина у больных СД2 во время стационарного этапа лечения острого ИМ

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В одноцентровое исследование включали больных СД2, последовательно госпитализированных с острым ИМ с подъемом сегмента ST и подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), всего включен 161 пациент. Медиана времени инициации терапии метформином составила 5 сут от момента поступления. Уровень креатинина оценивался при поступлении и через 48 ч после ЧКВ. Кислотно-щелочное состояние крови (КЩС) и уровень лактата оценивались при поступлении и на 3-и сутки после начала приема метформина. Критерием эффективности гликемического контроля считали значение доли измерений гликемии в пределах целевого диапазона 6,1–10,0 ммоль/л во время госпитализации («hospital time in range», hTIR), критическим уровнем считали hTIR >55%. Отдаленный исход оценивался на 365-й день от момента госпитализации.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В стационаре метформин был назначен 99 пациентам (61%; группа «М+»), 62 пациента составили группу «М-». Применение метформина сопровождалось более качественным гликемическим контролем в группе «М+» по сравнению с группой «М-»: среднее значение гликемии  $9,3 \pm 1,6$  vs  $10,3 \pm 2,3$  ммоль/л ( $p=0,002$ ), SD гликемии  $2,87 \pm 1,1$  vs  $3,26 \pm 1,8$  ( $p=0,049$ ), hTIR  $60 \pm 18\%$  vs  $48 \pm 23\%$  ( $p<0,001$ ). В группе «М+» на 3-и сутки от начала использования метформина отмечаются достоверные, но клинически незначимые изменения КЩС, уровень лактата не увеличивался, случаев лактат-ацидоза в исследуемой когорте не выявлено. Применение метформина до госпитализации по поводу ИМ не сопровождалось увеличением риска развития острого повреждения почек (ОПП): ОР 0,85 (0,37–1,96),  $p=0,691$ .

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных СД2, госпитализированных по поводу ИМ, использование метформина ассоциировано с более качественным гликемическим контролем — более низкими уровнями средней гликемии, ее вариабельности, увеличением времени пребывания hTIR. Проведение ангиографии у больных, исходно получающих терапию метформином, не сопровождается повышением риска развития ОПП. Назначение метформина на 3–7-и сутки после ангиографии не приводит к повышению уровня лактата и клинически значимым отклонениям показателей КЩС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метформин; сахарный диабет 2 типа; острый инфаркт миокарда; гликемический контроль; острое повреждение почек.

## USE OF METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: SAFETY AND IMPACT ON GLYCEMIC CONTROL

© Mariia A. Korotina\*, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**BACKGROUND:** Myocardial infarction (MI) in patients with diabetes type 2 (T2DM) occurs 1.5–3.0 times higher than in general population. Metformin is contraindicated for patients with T2DM and acute coronary syndrome due to the risk of developing lactic acidosis. Using metformin more than 48 hours of MI is a topical question, which will help to improve patient's safety.

**AIM:** To evaluate the safety and quality of glycemic control using metformin in patients with T2DM during inpatient treatment for MI

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 161 patients with T2DM, who were hospitalized consecutively with acute MI with ST-elevation and underwent percutaneous coronary intervention (PCI). Average time of metformin initiation was 5th day from admission. Creatinine was assessed at admission and 48 hours after PCI. The acid-base balance and lactate were assessed at admission and on the 3rd day after the start of using metformin. Criteria for the effectiveness of glycemic control was the proportion of glycemic measurements in target range of 6.1–10.0 mmol/l during hospitalization ("hospital time in range", hTIR). hTIR >55% was considered to be a critical level. The long-term outcome was estimated at 365 days after hospitalization.



**RESULTS:** Metformin was prescribed to 99 patients (61%) ("M+" group) during the hospitalization, 62 patients were in "M-" group. Use of metformin was accompanied with better glycemic control in the «M+» group compared to the «M-»: mean glycemia  $9.3 \pm 1.6$  vs  $10.3 \pm 2.3$  mmol/l ( $p=0,002$ ), SD  $2.87 \pm 1.1$  vs  $3.26 \pm 1.8$  ( $p=0,049$ ), hTIR  $60 \pm 18\%$  vs  $48 \pm 23\%$  ( $p<0,001$ ). There were clinically insignificant changes in acid-base balance on the 3rd day from the start of metformin use in the "M+" group, the lactate level did not increase. Use of metformin before to hospitalization with MI was not associated with an increased risk of developing acute kidney injury (AKI): RR 0.85 (0.37–1.96),  $p=0,691$ .

**CONCLUSION:** Use of metformin in patients with T2DM and acute MI is associated with better glycemic control. Carrying out angiography in patients, treated with metformin before the hospitalization, is not accompanied by an increased risk of developing AKI. Appointment of metformin in 3–7 days after angiography does not lead to an increase level of lactate and significant deviations in acid-base balance.

**KEYWORDS:** metformin; diabetes mellitus, type 2; myocardial infarction; glycemic control; acute kidney injury.

## ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) ассоциирован с повышенным сердечно-сосудистым риском. Острый инфаркт миокарда (ИМ) у больных СД2 встречается в 1,5–3,0 раза чаще, чем в общей популяции [1], не менее четверти всех больных острым ИМ страдают СД2 [2]. Несмотря на достижения последних двух десятилетий в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) за счет внедрения эндоваскулярных коронарных вмешательств, летальность больных СД2 в 1,5–2,0 выше, чем лиц, не имеющих диабета [3].

По-прежнему актуальным остается вопрос применения различных групп сахароснижающих препаратов у больных СД2 при ИМ. Согласно текущим российским рекомендациям, ОКС не является обязательным показанием для перевода на инсулинотерапию, и предусматривается возможность применения оральных сахароснижающих препаратов [4]. В то же время применение некоторых лекарственных групп при ИМ ограничено: рекомендуется отмена бигуанидов и тиазолидиндионов; отмечается отсутствие данных о безопасности при ОКС ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), агонистов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа [4]. Указывается, что метформин противопоказан больным СД2 при ОКС из-за риска развития лактат-ацидоза на фоне тканевой гипоксии и неизученного влияния на ранние и отдаленные клинические исходы ОКС [4]. Дополнительным фактором, ограничивающим применение метформина при ИМ, является признание комбинации метформина с йодсодержащими рентгеноконтрастными веществами противопоказанной, в инструкции к препарату имеется указание на необходимость соблюдать 48-часовой интервал до назначения метформина после использования контраста.

В то же время в исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) было показано, что применение метформина снижает риск смерти, связанной с диабетом, на 42%, смерти по любой причине — на 36%, а также острого ИМ — на 39% ( $p=0,01$ ) [5]. Показательно, как после публикаций результатов крупных наблюдательных исследований и анализа баз данных реальной клинической практики менялось отношение к использованию метформина при хронической сердечной недостаточности — от указанного в инструкции к препарату противопоказания до признания наиболее безопасным препаратом [6–8]. Исследования последних лет раскрывают механизмы кардиопротективных эффек-

тов метформина. Показано, что метформин ослабляет ремоделирование миокарда и воспалительную реакцию при экспериментальном инфаркте у крыс [9], применение препарата сопровождается снижением апоптоза кардиомиоцитов [10], уменьшением ишемического и реперфузионного повреждения у больных СД2 [11–13].

Имеющееся на сегодняшний день в инструкции противопоказание к использованию метформина при остром ИМ формально ограничивает его применение в течение 28 дней от момента появления симптомов, именно такая продолжительность ИМ предусмотрена четвертым универсальным определением ИМ [14]. С другой стороны, внедрение современных реперфузионных технологий позволило снизить частоту развития осложнений ИМ и существенно сократить пребывание пациента в стационаре. В большинстве случаев пациент в стабильном состоянии уже на 3–5-е сутки может завершить госпитализацию. Поэтому возможность применения метформина за пределами первых 48 ч ИМ остается актуальным вопросом, ответ на который позволит не только снять формальные противоречия, но и способствовать повышению безопасности пациентов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить безопасность и качество гликемического контроля при применении метформина у больных СД2 во время стационарного этапа лечения острого ИМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Региональный сосудистый центр ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13» города Нижнего Новгорода.

**Время исследования.** Включение больных в исследование проводилось в течение 8 мес 2021 г. Отдаленный исход оценивался на 365-й день от момента госпитализации.

### Исследуемые популяции

Использовался сплошной способ формирования изучаемой популяции. Включались больные СД2, последовательно госпитализированные с острым ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутые чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) и подписавшие информированное согласие. Диагнозы острый ИМ и СД2 устанавливались на основании текущих клинических рекомендаций [4, 15].

**Критерии исключения:** смертельный исход в течение 1-х суток госпитализации.

Общее количество включенных в исследование пациентов составило 161.

#### Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное интервенционное нерандомизированное исследование.

#### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Управление гликемией и СД2 в стационаре осуществлялось следующим образом. При поступлении в стационар при наличии одного из следующих критериев: 1) применение инсулинотерапии до ИМ, 2) гликемия при поступлении  $\geq 12,1$  ммоль/л, 3) наличие острой сердечной недостаточности, 4) расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $< 30$  ммоль/л пациенту назначалась монотерапия инсулинами [16], в дальнейшем с учетом динамики результатов лабораторных исследований рассматривался вопрос о назначении таблетированных сахароснижающих препаратов (ТСП). При отсутствии перечисленных выше критериев ТСП могли назначаться уже в 1-е сутки госпитализации за исключением метформина и ИНГЛТ-2, решение о применении которых принималось не раньше чем через 48 ч после ангиографии.

Решение о возможности возобновления терапии метформином или необходимости его назначения впервые принималось с учетом отсутствия признаков острой сердечной и острой печеночной недостаточности, отсутствия кетонов в моче, нормального значения лактата и уровня рСКФ  $> 45$  мл/мин. Уровень креатинина оценивался при поступлении в стационар и через 48 ч после проведения ангиографии. Критериями острого повреждения почек (ОПП) считали повышение креатинина  $> 44$  ммоль/л или  $> 25\%$  исходного значения. У больных с ОПП метформин мог быть назначен позднее в случае возвращения рСКФ к исходному уровню в динамике. Кислотно-щелочное состояние крови (КЩС) и уровень лактата оценивались при поступлении и на 3-и сутки после начала применения метформина. Гликемия при поступлении измерялась вне зависимости от последнего приема пищи, со 2-х суток гликемия исследовалась натощак и перед основными приемами пищи. Медиана продолжительности стационарного лечения составила 10 [8; 12] дней. Медиана количества измерений гликемии в течение госпитализации составила 21 [14; 29] раз. Качество гликемического контроля оценивали по средней гликемии, стандартному отклонению (SD), количеству случаев гипогликемии (уровень глюкозы  $< 3,9$  ммоль/л). Критерием эффективности гликемического контроля считали значение доли измерений гликемии в пределах целевого диапазона 6,1–10,0 ммоль/л во время госпитализации («hospital time in range», hTIR), критическим уровнем считали hTIR  $> 55\%$  (в предшествующих работах авторов было показано, что при таком значении hTIR во время стационарного лечения по поводу острого ИМ достоверно снижается риск наступления летального исхода в течение 1 года после госпитализации) [16].

#### Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica (StatSoft Inc. США, версия 10.0). Количественные данные представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  стандартное отклонение (Mean  $\pm$  SD), медиан и интерквартильных интервалов (Median [Q1; Q3]). Для оценки достоверности различий количественных данных использовался тест Манна–Уитни, долей —  $\chi^2$  Пирсона.

#### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании подкомиссии по рассмотрению диссертационных работ Комитета по этике ФГБОУ ВО «Приволжский медицинский исследовательский университет» Минздрава России, протокол №3/Д-2021 от 09.04.2021 года. Представляемая работа является фрагментом интервенционной части исследования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

До госпитализации метформин получали 89 больных, суточная доза составила 1500 [1000; 2000] мг. За время стационарного лечения метформин был назначен 99 пациентам (группа «М+»), суточная доза препарата составила 2000 [1000; 2000] мг. Из них в 31 случае метформин назначался впервые, при этом начальная доза препарата составляла 500 мг 1–2 раза в сутки с рекомендациями по дальнейшей титрации дозы до терапевтической. Из 68 пациентов, у которых применение метформина было возобновлено, в 55 случаях использовалась доза, используемая до госпитализации, и в 13 случаях потребовалось увеличение дозы метформина с 850 и 1000 мг до 2000 мг в сутки. В 22 случаях применение метформина не было возобновлено. Таким образом, 62 пациента составили группу «М-». Сравнительная клиническая характеристика групп «М+» и «М-» представлена в таблице 1. В группе «М+» медиана времени инициации терапии метформином составила 5 [4; 7] сут от момента поступления. В стационаре в группе «М+» монотерапия метформином проводилась в 11 случаях, терапия комбинацией с ИНГЛТ-2 — в 17 случаях, комбинацией с препаратами сульфонилмочевины (СМ) — в 30 случаях, многокомпонентной комбинацией (метформин+СМ+ИНГЛТ-2) — в 22 случаях.

**Гликемический контроль.** Применение метформина сопровождалось более качественным гликемическим контролем во время стационарного лечения по поводу острого ИМ в группе «М+» по сравнению с группой «М-»: достоверно более низкими уровнями средней гликемии, ее вариабельности, а также увеличением времени пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения, результаты представлены в таблице 2. В группе «М+» TIR  $> 55\%$  достигли 61 (62%) пациент против 28 (45%) больных в группе «М-» ( $p=0,042$ ,  $\chi^2$  Пирсона). Количество случаев гипогликемии в группах достоверно не отличалось, из 16 случаев гипогликемии в 15 применялся инсулин и в 1 случае препарат сульфонилмочевины.

**Кислотно-щелочное состояние.** В группе «М+» на 3-и сутки от начала использования метформина отмечаются достоверные, но клинически незначимые изменения: 1) снижение pH с 7,40 [7,34; 7,42] при поступлении



Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика групп «М+» и «М-»

| Параметр                                                  |                  | «М+» (n=99)             | «М-» (n=62)             | p        |
|-----------------------------------------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| Возраст, годы                                             |                  | 64±9                    | 68±9                    | 0,005*   |
| Мужчин /женщины, n (%)                                    |                  | 49/50<br>(49)/(51)      | 24/38<br>(39)/(61)      | 0,181**  |
| Срок госпитализации от момента начала симптомов, n (%)    | <2 ч             | 15 (15)                 | 4 (6)                   | 0,193**  |
|                                                           | 2–12 ч           | 60 (61)                 | 33 (54)                 |          |
|                                                           | 12–24 ч          | 15 (15)                 | 15 (24)                 |          |
|                                                           | >24 ч            | 9 (9)                   | 10 (16)                 |          |
| Инфаркт-связанная артерия, n (%)                          | ПНА              | 40 (40)                 | 31 (50 %)               | 0,699**  |
|                                                           | ОА               | 14 (14)                 | 6 (10)                  |          |
|                                                           | ПКА              | 42 (43)                 | 22 (35)                 |          |
| Острая сердечная недостаточность                          | ОЛЖН             | 4 (4)                   | 12 (19)                 | 0,002**  |
|                                                           | Кардиогенный шок | 2 (2)                   | 9 (15)                  | 0,002**  |
| Фибрилляция предсердий, n (%)                             |                  | 11 (11)                 | 5 (8)                   | 0,532**  |
| Предшествующий ИМ в анамнезе, n (%)                       |                  | 13 (13)                 | 13 (21)                 | 0,193**  |
| Длительность СД2, годы                                    |                  | 7 [1; 10]               | 7 [0,1; 16]             | 0,505*** |
| Впервые выявленный СД2, n (%)                             |                  | 16 (16)                 | 9 (15)                  | 0,712**  |
| HbA <sub>1c</sub> , %                                     |                  | 8,2±1,8                 | 7,9±1,7                 | 0,424*   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                    |                  | 30,1 [27,4; 35]         | 31,2 [26,9; 35]         | 0,412*** |
| Предшествующая сахароснижающая терапия, n (%)             | Инсулин          | 19 (19)                 | 14 (23)                 | 0,510**  |
|                                                           | Метформин        | 67 (68)                 | 22 (37)                 | <0,001** |
|                                                           | Препараты СМ     | 40 (41)                 | 27 (45)                 | 0,294**  |
|                                                           | иДПП-4           | 11 (11)                 | 3 (6)                   | 0,576**  |
|                                                           | иНГЛТ-2          | 3 (3)                   | 2 (4)                   | 0,932**  |
| Сахароснижающая терапия в течение госпитализации, n (%)   | Инсулин          | 67 (68)                 | 53 (85)                 | 0,011    |
|                                                           | Метформин        | 99 (100)                | 0                       |          |
|                                                           | Препараты СМ     | 52 (53)                 | 25 (40)                 | 0,134    |
|                                                           | иНГЛТ-2          | 39 (39)                 | 12 (19)                 | 0,008    |
| ФВ, %                                                     |                  | 46,9±7,7                | 43,7±8,3                | 0,013*   |
| Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л              |                  | 90,5±26,3               | 109,9±59,6              | 0,007*   |
| pСКФ при поступлении, мл/мин                              |                  | 72,4±20,4               | 64,1±27,5               | 0,035*   |
| Уровень креатинина через 48 ч после ангиографии, мкмоль/л |                  | 93,2±21,3               | 122,9±64,9              | <0,001*  |
| pСКФ через 48 ч после ангиографии, мл/мин                 |                  | 68,7±17,9               | 57,7±25,8               | 0,002*   |
| pH                                                        |                  | 7,40 [7,38; 7,42]       | 7,38 [7,34; 7,39]       | 0,039*** |
| Лактат, ммоль/л                                           |                  | 1,4 [1,1; 1,7]          | 1,5 [1,3; 2,5]          | 0,069*** |
| BE, ммоль/л                                               |                  | -0,8 [-1,9; 0,8]        | -2,2 [-3,3; 0,9]        | 0,125*** |
| Максимальное значение тропонина I, пг/мл                  |                  | 29 926 [12 456; 50 000] | 45 237 [20 998; 50 000] | 0,063*** |
| NT-proBNP, пг/мл                                          |                  | 331 [92; 724]           | 551 [176; 1026]         | 0,067*** |
| АЛТ, Ед/л                                                 |                  | 28,3 [21,2; 41,3]       | 27,3 [20,5; 44]         | 0,723*** |

**Примечание.** ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, СД2 — сахарный диабет 2 типа, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, СМ — сульфонилмочевина, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ФВ — фракция выброса, pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, BE — дефицит оснований, NT-proBNP — натрийуретический пептид, АЛТ — аланинаминотрансфераза (\* — t-тест, \*\* —  $\chi^2$  Пирсона, \*\*\* — Манна-Уитни).

Таблица 2. Параметры гликемического контроля за время стационарного лечения по поводу острого ИМ в группах «М+» и «М-»

| Параметр                                                                                 | «М+» (n=99) | «М-» (n=62) | p        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|----------|
| Количество измерений гликемии на 1 пациента за время стационарного лечения               | 22 [15; 29] | 18 [13; 29] | 0,417*** |
| Первое значение гликемии при поступлении, ммоль/л                                        | 13,8±4,9    | 13,2±5,3    | 0,455*   |
| Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л                                        | 9,3±1,6     | 10,3±2,3    | 0,002*   |
| Вариабельность гликемии в течение госпитализации (SD), ммоль/л                           | 2,87±1,06   | 3,26±1,8    | 0,049*   |
| Доля измерений гликемии в диапазоне 6,1–10,0 ммоль/л во время госпитализации («hTIR»), % | 60±18       | 48±23       | <0,001*  |
| Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии <3,9 ммоль/л, n (%)           | 9 (9)       | 7 (11)      | 0,603**  |

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда, SD — standard deviation /стандартное отклонение, hTIR — «hospital time in range», время в целевом диапазоне во время госпитализации (\* — t-тест, \*\* —  $\chi^2$  Pearson, \*\*\* — Mann-Whitney)

до 7,37 [7,36; 7,40] ( $p=0,009$ , критерий Вилкоксона) и 2) нарастание дефицита оснований ВЕ с  $-0,8$   $[-1,9; 0,8]$  ммоль/л при поступлении до  $-1,3$   $[-2,4; -0,2]$  ( $p=0,011$ , Wilcoxon). При этом уровень лактата не увеличивался  $1,4$   $[1,1; 1,7]$  vs  $1,4$   $[1,1; 1,6]$  ммоль/л ( $p=0,799$ , критерий Вилкоксона). Случаев лактат-ацидоза в исследуемой когорте не выявлено.

**Функция почек.** Из 89 пациентов, использующих метформин до госпитализации, ОПП зарегистрировано в 14 случаях (16%); из 69 больных, не применявших метформин до поступления в стационар, ОПП развилось в 13 случаях (19%),  $p=0,692$  ( $\chi^2$  Пирсона). Таким образом, применение метформина до госпитализации по поводу ИМ (и, соответственно, непосредственно до проведения селективной коронарографии с использованием рентгеноконтрастных препаратов) не сопровождалось

увеличением риска развития ОПП: ОР  $0,85$  ( $0,37-1,96$ ),  $p=0,691$ . На фоне применения метформина в группе «М+» не выявлено достоверной динамики уровня креатинина от момента поступления к моменту выписки из стационара:  $81,8$   $[72,9; 102,5]$  vs  $94,6$   $[85,8; 117,1]$  мкмоль/л ( $p=0,404$ , критерий Вилкоксона).

**Прогноз.** В течение 12 мес наблюдения в исследуемой когорте зафиксировано 23 летальных исхода, из них 7 (7%) в группе «М+» и 16 (26%) в группе «М-»,  $p<0,001$  ( $\chi^2$  Пирсона), рис. 1, А. Следует отметить, что все случаи смерти в стационаре (11 пациентов, летальность в общей когорте 7%) произошли в группе «М-». При анализе прогноза выписанных пациентов видно, что кривые выживаемости в группах «М+» и «М-» достоверно не расходятся (рис. 1, Б).

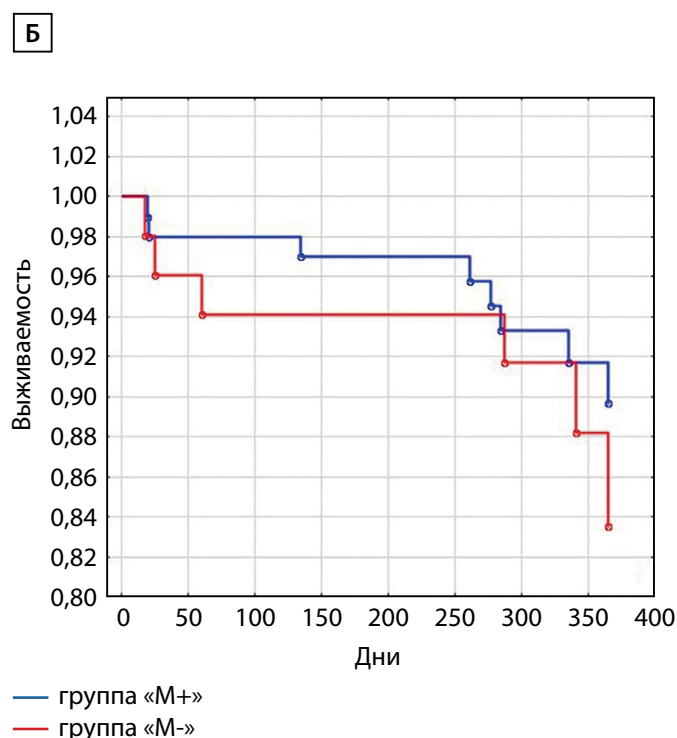
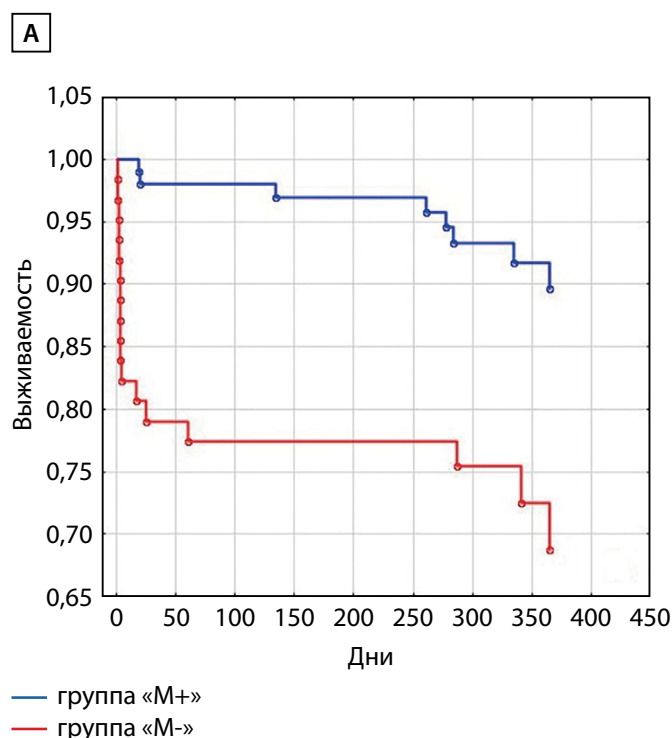


Рисунок 1. Кривые выживаемости (Kaplan-Meier) в течение года после госпитализации в группах «М+» и «М-». А — с учетом умерших в стационаре ( $p<0,001$ , Gehan's Wilcoxon test); Б — только выписанных пациентов ( $p=0,490$ , Gehan's Wilcoxon test).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Клиническая значимость результатов

В исследовании получены важные с клинической точки зрения результаты. Во-первых, подтверждена безопасность проведения ангиографии на фоне непрерывного применения метформина. Рекомендация отменять метформин за 48 ч до планового введения рентгеноконтрастных препаратов основана на опасении потенцирования и повышения риска развития контраст-индуцированной нефропатии [17]. При остром ИМ с подъемом сегмента ST заранее прекратить прием метформина перед ангиографией по очевидным причинам невозможно. Проведенное исследование продемонстрировало, что применение метформина до госпитализации не сопровождалось увеличением риска развития ОПП после проведения ангиографии: ОР 0,85 (0,37–1,96),  $p=0,691$ . Полученный результат согласуется с недавними публикациями других авторов [18]. Во-вторых, применение метформина за пределами первых 48 ч после ЧКВ не сопровождалось повышением уровня лактата и клинически значимыми изменениями показателей pH и BE. Случаев лактат-ацидоза, равно как и предпосылок к его развитию, не выявлено. В-третьих, применение метформина закономерно сопровождалось более благоприятным профилем параметров гликемического контроля во время стационарного лечения (табл. 2) при условии, что исходно группы «М+» и «М-» качественно не отличаются по исходным параметрам СД2, таким как длительность диабета, уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), предшествующая госпитализации терапия СД2 (табл. 1), уровень гликемии при поступлении (табл. 2). И, в-четвертых, применение метформина ассоциировалось с низкой частотой смертельных исходов в течение 12 мес (рис. 1, А), что перекликается с данными регистрового исследования, показавшего, что применение метформина снижает риск смерти от любых причин у пациентов с ОКС: ОР 0,50, 95% ДИ (0,26–0,95),  $p=0,035$  [19]. И хотя в нашем исследовании такой результат получен в первую очередь за счет более тяжелого течения ИМ в группе «М-» и, как следствие, более высокой частоты летальных исходов во время госпитализации в этой группе, важно, что даже без учета случаев смерти в стационаре раннее назначение метформина при ИМ не сопровождалось ухудшением прогноза пациентов в течение 12 мес (рисунок 1, Б). Таким образом, проведенное исследование показывает безопасность применения метформина у пациентов с СД2 во время госпитализации по поводу ИМ.

### Ограничения исследования

Рассматривать полученные результаты следует с учетом особенностей формирования групп. Метформин назначался пациентам по клиническим показаниям при отсутствии острой сердечной недостаточности, острых и хронических нарушений функции печени и почек, ограничивающих применение метформина согласно инструкции к препарату, при отсутствии

кетоза и нормальном уровне лактата. Другими словами, распределение больных в группы «М+» и «М-» проводилось не случайным образом, а на основании клинической ситуации, что предопределило различия в группах (табл. 1). Можно заметить, что пациенты в группе «М-» характеризовались более тяжелым течением ИМ, более низким уровнем рСКФ исходно и более частым развитием ОПП к 3-м суткам от момента проведения ангиографии. Это объясняет более частое назначение инсулинотерапии в стационаре в группе «М-» (табл. 1). Обратим внимание, что среди пациентов, получавших метформин до госпитализации, у 22 больным прием препарата не был возобновлен во время стационарного лечения. Причиной этого служили осложненное течение острого ИМ (7 пациентов), сопутствующая острая госпитальная инфекция COVID-19 (5 пациентов), низкий уровень рСКФ (2 пациента), превышение уровня АЛТ более 3 референсных значений (2 пациента), наличие повышенного лактата в анализе КЩС и длительно сохраняющегося кетоза в моче (5 пациентов). Отсутствие рандомизации при формировании групп является важным ограничением проведенного исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД2, госпитализированных по поводу ИМ, использование метформина ассоциировано с более качественным гликемическим контролем — достоверно более низкими уровнями средней гликемии, ее вариабельности, а также увеличением времени пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения ( $hTIR$ ). Проведение ангиографии у больных, исходно получающих регулярную терапию метформином, не сопровождается повышением риска развития ОПП. Назначение метформина на 3–7-е сутки после ангиографии не сопровождается повышением лактата и клинически значимыми отклонениями показателей КЩС. Применение метформина не приводит к ухудшению как краткосрочного, так и долгосрочного прогноза в течение 12 мес.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России без привлечения иных источников финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Коротина М.А. — сбор и обработка научного материала, написание текста и подготовка иллюстраций; Починка И.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Стронгин Л.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2018;262:66-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.099>
- Lettino M, Andell P, Zeymer U, et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2017;38(4):198-213. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw049>
- Стронгин Л.Г., Бушуева А.В., Починка И.Г., Ботова С.Н. Сахарный диабет и госпитальная летальность при инфаркте миокарда. Данные госпитального регистра острого коронарного синдрома // *Медицинский альманах*. — 2018. — Т. 4. — №55. — С. 174-177. [Strongin LG, Bushueva AV, Pochinka IG, Botova SN. Diabetes mellitus and hospital mortality at myocardial infarction. Data of the hospital register of acute coronary syndrome. *Med Alm.* 2018;4(55):174-177. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-4-174-177>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24 — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(51):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;(352):854-865.
- Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia.* 2010;53(12):2546-2553. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1906-6>
- Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2345-2351. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2345>
- Починка И.Г. Сахарный диабет 2 типа и хроническая сердечная недостаточность – неслладкая парочка // *Медицинский альманах*. — 2017. — Т. 6. — №51. — С. 103-118. [Pochinka IG. Saharnyj diabet 2 tipa i hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' — nesladdkaya parochka. *Medicinskij al'manah.* 2017;6(51):103-118. (In Russ.)].
- Soraya H, Rameshrad M, Mokarizadeh A, Garjani A. Metformin attenuates myocardial remodeling and neutrophil recruitment after myocardial infarction in rat. *BiolImpacts.* 2017;5(1):3-8. doi: <https://doi.org/10.15171/bi.2015.02>
- Palee S, Higgins L, Leech T, et al. Acute metformin treatment provides cardioprotection via improved mitochondrial function in cardiac ischemia / reperfusion injury. *Biomed Pharmacother.* 2020;130(1):110604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110604>
- Calvert JW, Gundewar S, Jha S, et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes.* 2008;57(3):696-705. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1098>
- Zhang J, Huang L, Shi X, et al. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway. *Aging (Albany NY).* 2020;12(23):24270-24287. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.202143>
- Николаев К.Ю., Бондарева К.И., Ковалева А.Я., Лифшиц Г.И. Оценка влияния метформина и терапии другими сахароснижающими препаратами на исходы заболевания при остром коронарном синдроме у пациентов с сахарным диабетом второго типа // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2021. — Т. 10. — №4. — С. 39-47. [Nikolaev KY, Bondareva KI, Kovaleva AY, Lifshits GI. Estimation of metformin and other sugar reducing therapy influence on the outcomes in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus type II. *Complex Issues Cardiovasc Dis.* 2021;10(4):39-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-4-39-47>
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-2264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
- Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №11. — С. 4103. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russ J Cardiol.* 2020;25(11):4103. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>
- Коротина М.А., Починка И.Г., Фролов А.А., и др. Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №3. — С. 15-21. [Korotina MA, Pochinka IG, Frolov AA, et al. Glycemia in patients with type 2 diabetes during inpatient treatment for acute myocardial infarction: impact on prognosis. *Russ J Cardiol.* 2021;26(3):15-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4239>
- van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol.* 2018;28(7):2856-2869. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5247-4>
- Yu Q, Zhu J-J, Liu W-X. Effect of continuous use of metformin on kidney function in diabetes patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):187. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01474-5>
- Jong C-B, Chen K-Y, Hsieh M-Y, et al. Metformin was associated with lower all-cause mortality in type 2 diabetes with acute coronary syndrome: A Nationwide registry with propensity score-matched analysis. *Int J Cardiol.* 2019;291:152-157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.021>

Рукопись получена: 15.09.2022. Одобрена к публикации: 05.10.2022. Опубликовано online: 28.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Коротина Мария Антоновна [Mariia A. Korotina, PhD-student]; адрес: 603005, г. Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603950]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1432-2548>; SPIN-код: 6887-7170; e-mail: masha\_95-01@mail.ru

Починка Илья Григорьевич, д.м.н., доцент [Ilya G. Pochinka, MD, PhD, Docent]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>; SPIN-код: 8743-7793; e-mail: pochinka4@yandex.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; SPIN-код: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

## ЦИТИРОВАТЬ:

Коротина М.А., Починка И.Г., Стронгин Л.Г. Применение метформина у больных сахарным диабетом 2 типа при остром инфаркте миокарда: безопасность и влияние на гликемический контроль // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 28-35. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13170>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Korotina MA, Pochinka IG, Strongin LG. Use of metformin in patients with type 2 diabetes and acute myocardial infarction: safety and impact on glycemic control. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):28-35. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13170>

## ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПО ДАННЫМ РЕГИСТРОВ АКТИВ И АКТИВ 2



© В.В. Салухов<sup>1\*</sup>, Г.П. Арутюнов<sup>2,3</sup>, Е.И. Тарловская<sup>2,4</sup>, Т.И. Батлук<sup>2</sup>, Р.А. Башкинов<sup>2,5</sup>, И.В. Самусь<sup>6</sup>, Е.С. Мельников<sup>2,5</sup>, М.А. Трубникова<sup>2,7</sup>, А.Г. Арутюнов<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Евразийская Ассоциация Терапевтов, Москва, Россия

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>4</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

<sup>5</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup>Кузбасская клиническая психиатрическая больница, Кемерово, Россия

<sup>7</sup>«Фрезениус Медиал Кеа Кубань», Краснодар, Россия

<sup>8</sup>Национальный институт здравоохранения им. академика С. Авдалбекяна, Ереван, Армения

**ОБОСНОВАНИЕ.** Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой встречаемости различных нарушений углеводного обмена (НУО) при новой коронавирусной инфекции (НКИ), утяжеляющих ее течение и приводящих к большей частоте смертельных исходов. Это актуализирует поиск факторов риска неблагоприятных исходов и оценку отдаленных последствий COVID-19 у пациентов с НУО.

**ЦЕЛЬ.** Изучить взаимосвязь НУО у пациентов с COVID-19 с летальностью, течением инфекции и отдаленными последствиями, а также выявить факторы риска неблагоприятного течения заболевания.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Выполнен ретроспективный анализ данных объединенных многоцентровых неинтервенционных регистров реальной клинической практики АКТИВ и АКТИВ 2, включивший 9290 пациентов с COVID-19 различной степени тяжести, перенесенной в период с 29.06.2020 г. по 29.11.2020 г. (АКТИВ) и с 01.10.2020 г. по 30.03.2021 г. (АКТИВ 2). Пациентов разделяли на группы: группа 1 — пациенты без НУО, n=6606, группа 2 — пациенты с впервые выявленной гипергликемией (ВВГ), n=1073, группа 3 — лица с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в анамнезе, n=1611. В группах оценивали клинико-лабораторные показатели, наличие сопутствующей патологии и летальность в период инфекции, а также через 12 мес — состояние углеводного обмена пациентов и их самочувствие.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Распространенность НУО составила 28,9% случаев, из которых 17,3% — СД2, а 11,6% случаев представлены ВВГ. Летальность пациентов с гипергликемией любого генеза составила 10,6% случаев, что значительно выше по сравнению с пациентами без таковой (3,9%), шансы наступления летального исхода у больных с СД2 увеличивались в 2,48 раза, а в группе пациентов с ВВГ — в 2,04 раза, у пациентов без НУО летальность, напротив, уменьшалась в 2,94 раза. Через 12 мес у пациентов с НУО выявлено значительно большее количество жалоб с преобладанием их у пациентов с СД2. Спустя год после инфекции в группе лиц с ВВГ только 1,7% имели СД2 и получали пероральные сахароснижающие препараты. Разработанная прогностическая модель определения риска развития летального исхода основывается на выявленных предикторах: сопутствующая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, более высокая гликемия и старший возраст.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** НУО приводят к ухудшению течения НКИ, большему количеству смертельных исходов. Через год после инфекции у пациентов с СД2 и ВВГ чаще сохраняются жалобы, а ВВГ в большинстве случаев после инфекции нивелируется.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19; сахарный диабет 2-го типа; гипергликемия; летальность; предикторы.

## THE IMPACT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS ON THE EARLY AND LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH COVID-19 ACCORDING TO THE AKTIV AND AKTIV 2 REGISTRIES

© Vladimir V. Salukhov<sup>1\*</sup>, Gregory P. Arutyunov<sup>2,3</sup>, Ekaterina I. Tarlovskaya<sup>2,4</sup>, Tatiana I. Batluk<sup>2</sup>, Roman A. Bashkinov<sup>2,5</sup>, Irina V. Samus<sup>6</sup>, Evgeniy S. Melnikov<sup>2,5</sup>, Marina A. Trubnikova<sup>2,7</sup>, Alexander G. Arutyunov<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Eurasian Association of Therapists, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>5</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>6</sup>Kemerovo regional clinical psychiatric hospital, Kemerovo, Russia

<sup>7</sup>Fresenius Medical Care Kuban, Krasnodar, Russia

<sup>8</sup>National Institute of Health named after S. Avdalbekyan, Yerevan, Armenia





**BACKGROUND:** Numerous studies indicate a high incidence of various disorders of carbohydrate metabolism against the new coronavirus infection. These disorders aggravate the course of infection and increase mortality. Thereby, analysis of risk factors for unfavorable outcomes and assessment of the long-term consequences of COVID-19 in patients with impaired carbohydrate metabolism is of great importance.

**AIM:** To investigate the association between carbohydrate metabolism disorders in COVID-19 patients and mortality, course of infection, long-term consequences, as well as to identify risk factors for an unfavorable disease course.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective analysis of data from the combined multicenter non-interventional real-world AKTIV and AKTIV 2 registries was performed. The sample included 9290 patients who had COVID-19 with varying severity from June 29, 2020, to November 29, 2020 (AKTIV) and from October 01, 2020, to March 30, 2021 (AKTIV 2). The patients were divided into 3 groups: Group 1 — patients with intact carbohydrate metabolism,  $n=6606$ ; Group 2 — patients with newly diagnosed hyperglycemia (NDH),  $n=1073$ ; Group 3 — patients with a history of type 2 diabetes mellitus (DM2),  $n=1611$ . The groups were assessed for clinical and laboratory parameters, comorbidities, mortality, carbohydrate metabolic status, and well-being during the infection and at 12 months.

**RESULTS:** The prevalence of carbohydrate metabolism disorders (CMD) was 28,9%, with DM2 patients accounting for 17,3% and patients with newly diagnosed hyperglycemia (NDH) for 11,6%. The mortality rate of patients with hyperglycemia of any origin was 10,6%, which was significantly higher compared to patients without hyperglycemia (3,9%). The probability of lethal outcome increased 2,48-fold in the group of patients with DM2 and 2,04-fold in the group of patients with NDH. At the same time, the probability of a lethal outcome decreased 2,94-fold in patients without CMD. At 12 months, patients with CMD showed a significantly higher frequency and longer persistence of complaints. This trend was more pronounced in patients with DM2 than in those with NDH. Only 1,7% of patients from the NDH group had type 2 diabetes and were receiving oral hypoglycemic medications one year after the infection. A prognostic model was developed to determine the risk of lethal outcome. The model included such known predictors as concomitant ischemic heart disease, history of myocardial infarction or stroke, blood glucose level, and age.

**CONCLUSION:** Carbohydrate metabolism disorders aggravate the course of COVID-19 and increase mortality. One year after infection, patients with DM2 and NDH were more likely to have symptoms typical for post-COVID syndrome, and NDH resolved in most cases after the infection.

**KEYWORDS:** COVID-19; type 2 diabetes mellitus; hyperglycemia; mortality; predictors.

## ОБОСНОВАНИЕ

С конца 2019 г. новая коронавирусная инфекция (НКИ), объявленная Всемирной организацией здравоохранения пандемией, стремительно распространилась по всему миру, определив чрезвычайно высокие заболеваемость и смертность. В большом количестве исследований продемонстрировано, что лица, страдающие хроническими кардиометаболическими заболеваниями, характеризуются более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом в период COVID-19 и в отдаленные сроки после инфекции [1–3].

К числу таких заболеваний, которые могут повлиять на течение и исходы инфекции, вызванной SARS-CoV-2, относится сахарный диабет (СД), представляющий собой часто встречаемую патологию и характеризующийся стабильным ростом распространенности в нашей стране и в мире [4]. Общая численность больных СД в Российской Федерации на 01.01.2022 г. составила 4 871 863, из них с СД 2 типа (СД2) — 92,3% (4,5 млн). Однако если учесть долю недиагностированного СД2 в России, которая в среднем оценивается в 54%, можно заключить, что реальное количество больных должно составлять не менее 10 млн человек (6,9% населения РФ) [5].

Многочисленные исследования показали, что пациенты с COVID-19 и СД в большей степени нуждаются в госпитализации и проведении неинвазивной кислородотерапии, чаще требуют перевода в отделение интенсивной терапии, проведения искусственной вентиляции легких и характеризуются более высокой летальностью по сравнению с больными без нарушений углеводного обмена (НУО) [6, 7]. Наряду с этим в реальной клинической практике и по данным публикаций отмечается

весьма значительная доля пациентов (~10–60%), у которых в условиях стационара диагностируется впервые выявленная гипергликемия (ВВГ). ВВГ в постковидном периоде может как нивелироваться, так и трансформироваться в СД, причины и патогенез которого еще предстоит исследовать [8–10].

Учитывая высокую распространенность НУО и существующие данные о взаимном влиянии НУО и COVID-19, представляется чрезвычайно важным сфокусироваться на исследованиях, дизайн которых подразумевает оценку не только госпитального этапа лечения, но и отдаленных исходов для улучшения результатов профилактики, лечения и прогноза пациентов. В данной работе представлен анализ фрагмента объединенной когорты регистров АКТИВ и АКТИВ 2, включающих в себя периковидный и постковидный этапы лечения и наблюдения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь НУО у пациентов с COVID-19 с летальностью, течением инфекции и отдаленными последствиями, а также выявить факторы риска неблагоприятного течения заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Регистры АКТИВ и АКТИВ 2 — многоцентровые неинтервенционные регистры реальной клинической практики, которые включали в себя пациентов, перенесших COVID-19 в период с 29.06.2020 г. по 29.11.2020 г. (АКТИВ) и с 01.10.2020 г. по 30.03.2021 г. (АКТИВ 2).

Регистр АКТИВ состоит из двух непересекающихся ветвей — амбулаторной и госпитальной. В обеих ветвях

исследования было предусмотрено 6 визитов: визит включения, визит на 7–12-е сутки, визит исхода (выписка/госпитализация/смерть и т.д.) и 3 визита спустя 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара. В регистре АКТИВ 2 учитывались данные только госпитализированных пациентов и было предусмотрено 3 визита: визит включения, визит на 7–12-е сутки, визит исхода (выписка/госпитализация/смерть и т.д.).

Ранее были опубликованы дизайн, обоснование и статистический анализ исследований [11]. Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-10.

Всего в субанализ были включены 6396 пациентов из регистра АКТИВ и 2968 пациентов — из АКТИВ 2. В рамках проводимого субанализа выделены 3 группы пациентов: группа 1 — лица без НУО, которую составили 6606 больных (70,5%); группа 2 — пациенты с ВВГ (включая новые случаи гипергликемии и предсуществующий недиагностированный СД2), в которую вошли 1073 (11,6%) человека; группа 3 — пациенты с СД2 — 1611 (17,3%) человек (табл. 1). Необходимо подчеркнуть, что в группе 2 не представлялось возможным отделить ранее

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в регистры АКТИВ и АКТИВ 2

| Показатель                   | Общая когорта<br>n=9290 | Группа 1<br>(пациенты без НУО)<br>n=6606 | Группа 2<br>(пациенты с ВВГ)<br>n=1073 | Группа 3<br>(пациенты с СД2)<br>n=1611 | P <sub>1-3</sub>                                                                            |
|------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст                      | 59<br>[48–68]           | 58<br>[46–67]                            | 63<br>[55–71]                          | 66<br>[59–73]                          | <0,001*<br>P <sub>1-2</sub> <0,001*<br>P <sub>1-3</sub> <0,001*<br>P <sub>2-3</sub> <0,001* |
| Женщины                      | 4947 (53,2%)            | 3477 (52,2%)                             | 533 (49,7%)                            | 937 (58,2%)                            | <0,001*                                                                                     |
| Умершие                      | 545 (5,9%)              | 259 (4,0%)                               | 109 (10,4%)                            | 177 (11,2%)                            | <0,001*                                                                                     |
| Избыточная масса тела        | 2921 (31,4%)            | 2135 (39,0%)                             | 331 (36,5%)                            | 455 (34,2%)                            |                                                                                             |
| Ожирение 1 ст.               | 1700 (18,3%)            | 1044 (19,1%)                             | 251 (27,6%)                            | 405 (30,4%)                            | <0,001*                                                                                     |
| Ожирение 2 ст.               | 667 (7,2%)              | 379 (6,9%)                               | 94 (10,4%)                             | 194 (14,6%)                            |                                                                                             |
| Ожирение 3 ст.               | 296 (3,2%)              | 147 (2,7%)                               | 39 (4,3%)                              | 110 (8,3%)                             |                                                                                             |
| КТ1                          | 3136 (33,8%)            | 2369 (45,5%)                             | 291 (32,3%)                            | 476 (34,5%)                            | <0,001*                                                                                     |
| КТ2                          | 2563 (27,6%)            | 1695 (32,5%)                             | 344 (38,2%)                            | 524 (38,0%)                            |                                                                                             |
| КТ3                          | 1005 (10,8%)            | 579 (11,1%)                              | 183 (20,3%)                            | 243 (17,6%)                            |                                                                                             |
| КТ4                          | 231 (2,5%)              | 108 (2,1%)                               | 47 (5,2%)                              | 76 (5,5%)                              |                                                                                             |
| SpO <sub>2</sub> 75–94%      | 2165 (23,3%)            | 1334 (29,1%)                             | 289 (45,2%)                            | 542 (51,8%)                            | <0,001*                                                                                     |
| SpO <sub>2</sub> ≤75%        | 55 (0,6%)               | 21 (0,5%)                                | 16 (2,5%)                              | 18 (1,7%)                              |                                                                                             |
| ЧДД 22–29                    | 2312 (24,9%)            | 1448 (22,0%)                             | 333 (31,4%)                            | 531 (33,1%)                            | <0,001*                                                                                     |
| ЧДД более 30                 | 178 (1,9%)              | 79 (1,2%)                                | 33 (3,1%)                              | 66 (4,1%)                              |                                                                                             |
| Температура тела 38,6–39,0°C | 1633 (17,6%)            | 1114 (16,9%)                             | 215 (20,2%)                            | 304 (19,1%)                            | <0,001*                                                                                     |
| Температура тела >39,0°C     | 640 (6,9%)              | 431 (6,6%)                               | 106 (10,0%)                            | 103 (6,5%)                             |                                                                                             |
| АГ                           | 5289 (56,9%)            | 3242 (48,7%)                             | 701 (65,3%)                            | 1346 (83,6%)                           | <0,001*                                                                                     |
| Курение                      | 475 (5,1%)              | 369 (5,5%)                               | 37 (3,4%)                              | 69 (4,3%)                              | 0,004*                                                                                      |
| ФП                           | 672 (7,2%)              | 387 (5,8%)                               | 100 (9,3%)                             | 185 (11,5%)                            | <0,001*                                                                                     |
| ИБС                          | 2072 (22,3%)            | 1195 (18,0%)                             | 273 (25,4%)                            | 604 (37,5%)                            | <0,001*                                                                                     |
| ИМ в анамнезе                | 592 (6,4%)              | 324 (4,9%)                               | 74 (6,9%)                              | 194 (12,0%)                            | <0,001*                                                                                     |
| ХСН                          | 1595 (17,2%)            | 888 (13,3%)                              | 220 (20,5%)                            | 487 (30,2%)                            | <0,001*                                                                                     |
| Инсульт в анамнезе           | 401 (4,3%)              | 226 (3,4%)                               | 49 (4,6%)                              | 126 (7,8%)                             | <0,001*                                                                                     |
| СД2                          | 1611 (17,3%)            | 0                                        | 0                                      | 1611 (100%)                            | <0,001*                                                                                     |
| ХБП                          | 716 (7,7%)              | 381 (5,7%)                               | 93 (8,7%)                              | 242 (15,0%)                            | <0,001*                                                                                     |
| ХОБЛ                         | 408 (4,4%)              | 272 (4,1%)                               | 49 (4,6%)                              | 87 (5,4%)                              | 0,065                                                                                       |
| БА                           | 321 (3,5%)              | 219 (3,3%)                               | 40 (3,7%)                              | 62 (3,8%)                              | 0,467                                                                                       |
| Рак в настоящее время        | 536 (5,8%)              | 372 (5,6%)                               | 64 (6,0%)                              | 100 (6,2%)                             | 0,595                                                                                       |
| Анемия                       | 1972 (21,2%)            | 1282 (21,1%)                             | 248 (23,2%)                            | 442 (28,4%)                            | <0,001*                                                                                     |

**Примечание.** \* различия показателей статистически значимы —  $p < 0,05$  (при попарных сравнениях с поправкой Бонферрони статистически значимые различия между всеми 3 группами); здесь и далее в таблицах: данные представлены в виде М [Q1; Q3], n (%).

АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КТ — компьютерная томография; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ФП — фибрилляция предсердий; ЧДД — частота дыхательных движений; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; SpO<sub>2</sub> — сатурация кислорода.

не диагностированный СД2 от новых случаев гипергликемии ввиду наблюдательного характера исследований АКТИВ и АКТИВ 2 и отсутствия данных по уровню гликированного гемоглобина у большинства пациентов. Гипергликемия диагностировалась при уровне глюкозы в плазме венозной крови  $\geq 7,0$  ммоль/л [5]. Важно отметить, что из субанализа были исключены несколько случаев СД 1 типа, а также лица, у которых в индивидуальных регистрационные карты не были занесены показатели гликемии, фиксируемые по принципу «если известно».

Средний возраст пациентов составил 59 [48; 68] лет, в группе пациентов с ВВГ — 63 [55; 71], в группе больных СД2 — 66 [59–73]. Согласно проанализированным данным, умерших пациентов было значимо больше в группе 2 (с ВВГ) — 109 (10,4%) случаев и в группе 3 (с СД2) — 177 (11,2%) случаев по сравнению с группой 1 (без НУО) — 545 (5,8%). Показатели, отражающие тяжесть течения COVID-19, а именно степень поражения легких на компьютерной томографии (КТ) 3–4, сатурация менее 94%, частота дыхательных движений более 22 в минуту, повышение температуры тела  $\geq 38,6^\circ\text{C}$ , чаще встречались в группах 2 и 3. Распространенность таких сопутствующих патологий, как артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, инсульт в анамнезе, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек, анемия, была также значимо выше в группах 2 и 3 по сравнению с пациентами группы 1, не имеющих НУО, достигая достоверно самой высокой встречаемости в группе 3.

В настоящем субанализе объединенных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 представлены результаты исследования пациентов с впервые выявленной и предсуществующей гипергликемией с оценкой влияния НУО на течение и исходы НКИ.

### Статистический анализ

Для анализа данных использовалась программа IBM SPSS STATISTICS 26. Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для анализа количественных данных с распределением, отличным от нормального, в 3 выборках использовался критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок, для оценки качественных параметров в 2 группах пациентов был применен хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Для признаков, имеющих статистически значимые различия, проводились оценка шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ), а также определение меры связи между номинальными признаками. При анализе номинальных признаков в 3 группах использовались многопольные таблицы сопряженности с последующим проведением post-hoc анализа. Для сравнения номинальных признаков в 3 связанных совокупностях был применен критерий Кохрена. Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения риска развития летального исхода в зависимости от возраста, уровня гликемии, наличия инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, а также наличия сопутствующей патологии в виде ИБС. Отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ для предикторов, оказывающих статистически

значимое влияние на исход, было представлено в виде forest plot. Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью метода ROC-кривых.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов в группе с ВВГ (группа 2) и в группе 3 с СД2 был значимо выше, чем в группе 1 (табл. 2). ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> был в большей степени характерен для пациентов группы 1 — без НУО ( $p < 0,001$ ). Летальность в изучаемых группах имела статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ): наибольшее количество смертельных исходов было отмечено в группе 2 (10,4% — 109 человек) и в группе 3 (11,2% — 177 человек), меньше всего умерших было в группе 1 (2,9% — 254 человека). Статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) наблюдались между изучаемыми группами в отношении степени КТ, отражающей объем поражения легких и тяжесть коронавирусной пневмонии. Выявлено, что КТ3 и КТ4 в 1,5–2 раза чаще встречались в группе 2 (183 (20,3%) и 47 (5,2%)) пациентов соответственно и в группе 3 (243 (17,6%) и 76 (5,5%)) пациентов соответственно, в то время как в группе больных без НУО значимо реже встречались КТ3 — у 574 (11,1%) и КТ4 — у 106 (2,0%). Уровень С-реактивного белка  $\geq 50$  мг/л, как и значение  $\text{SpO}_2 \leq 90\%$ , статистически значимо чаще выявлялись в группе 2 и в группе 3 по сравнению с группой пациентов без НУО. Глюкокортикостероиды (ГКС) в большем количестве случаев назначались в группе 2, чем в остальных группах ( $p < 0,001$ ).

При сравнении летальности в зависимости от ВВГ или наличия СД2 получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Так, шансы наступления летального исхода в группе пациентов с СД2 увеличивались в 2,48 раза (95% ДИ 2,05–3,00), а в группе больных с ВВГ — в 2,04 раза (95% ДИ 1,64–2,55). В то же время у пациентов без НУО (группа 1) по уровню летальности также имелись значимые различия, однако шансы наступления летального исхода у данной когорты, напротив, уменьшались в 2,94 раза (95% ДИ 0,28–0,40), что отражено на рисунке 1.

Особый интерес для изучения представляет когорта пациентов с НКИ среднетяжелого и тяжелого течения с сатурацией менее 93% (табл. 3). Летальность в данной когорте оказалась наиболее высокой и среди групп распределялась следующим образом: у пациентов с ВВГ (группа 2) она составила 21,4%, в группе с СД2 (группа 3) — 20,2%, а в группе 1 — 12,4%, что имело статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). В терапии ГКС больше всего нуждались пациенты с ВВГ — 41 (24,0%), тогда как в других группах данный вид терапии получали менее 14,1% пациентов ( $p = 0,006$ ).

Жалобы, предъявляемые на постгоспитальном этапе, — одна из серьезных причин снижения качества жизни пациентов после перенесенной НКИ и основание, которое позволило медицинскому сообществу сформулировать концепцию постковидного синдрома. В регистре АКТИВ наблюдение за пациентами после выписки проводилось через 3, 6 и 12 мес. За это время наиболее часто пациентов беспокоили: снижение вкуса, кашель, экспекторация мокроты, миалгии, торакалгии, сердцебиение, повышение артериального давления (АД), слабость, диарея, насморк, конъюнктивит, першение



Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в изучаемых группах в зависимости от наличия или отсутствия определенных признаков

| Признак        | Группа 1<br>(пациенты без НУО)<br>n=6606 | Группа 2<br>(пациенты с ВВГ)<br>n=1073 | Группа 3<br>(пациенты с СД2)<br>n=1611 | p       |
|----------------|------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| ИМТ            |                                          |                                        |                                        |         |
| Me [Q1–Q3]     | 27,1 [24,2–30,5]                         | 28,8 [25,6–32,7]                       | 30,4 [27,0–34,6]                       | <0,001* |
| Менее 18,5     | 58 (1,1%)                                | 7 (0,8%)                               | 6 (0,5%)                               | <0,001* |
| 18,5–24,9      | 1696 (31,2%)                             | 186 (20,5%)                            | 162 (12,2%)                            |         |
| 25–29,9        | 2124 (39,1%)                             | 331 (36,5%)                            | 455 (34,2%)                            |         |
| 30–34,9        | 1035 (19,1%)                             | 251 (27,6%)                            | 405 (30,4%)                            |         |
| 35–39,9        | 376 (6,9%)                               | 94 (10,4%)                             | 194 (14,6%)                            |         |
| 40 и более     | 144 (2,7%)                               | 39 (4,3%)                              | 110 (8,3%)                             |         |
| Летальность    |                                          |                                        |                                        |         |
| Живы           | 6254 (96,1%)                             | 944 (89,6%)                            | 1406 (88,8%)                           | <0,001* |
| Умерли         | 254 (3,9%)                               | 109 (10,4%)                            | 177 (11,2%)                            |         |
| ОШ (95% ДИ)    | 0,34 (0,28–0,40)                         | 2,04 (1,64–2,55)                       | 2,48 (2,05–3,00)                       |         |
| p              | <0,001*                                  | <0,001*                                | <0,001*                                |         |
| КТ             |                                          |                                        |                                        |         |
| 3              | 574 (11,1%)                              | 183 (20,3%)                            | 243 (17,6%)                            | <0,001* |
| 4              | 106 (2,0%)                               | 47 (5,2%)                              | 76 (5,5%)                              |         |
| СРБ≥50 мг/л    |                                          |                                        |                                        |         |
| Отсутствует    | 3796 (77,7%)                             | 589 (68,0%)                            | 808 (63,9%)                            | <0,001* |
| Имеется        | 1088 (22,3%)                             | 277 (32,0%)                            | 456 (36,1%)                            |         |
| ГКС            |                                          |                                        |                                        |         |
| Не назначены   | 5735 (86,8%)                             | 808 (75,3%)                            | 1356 (84,2%)                           | <0,001* |
| Назначены      | 871 (13,2%)                              | 265 (24,7%)                            | 255 (15,8%)                            |         |
| Сатурация ≤90% |                                          |                                        |                                        |         |
| Отсутствует    | 4298 (94,4%)                             | 554 (86,1%)                            | 885 (84,6%)                            | <0,001* |
| Имеется        | 253 (5,6%)                               | 86 (13,4%)                             | 161 (15,4%)                            |         |

**Примечание.** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При попарных сравнения между всеми группами  $p < 0,001^*$ .

ИМТ — индекс массы тела; КТ — компьютерная томография; СРБ — С-реактивный белок.

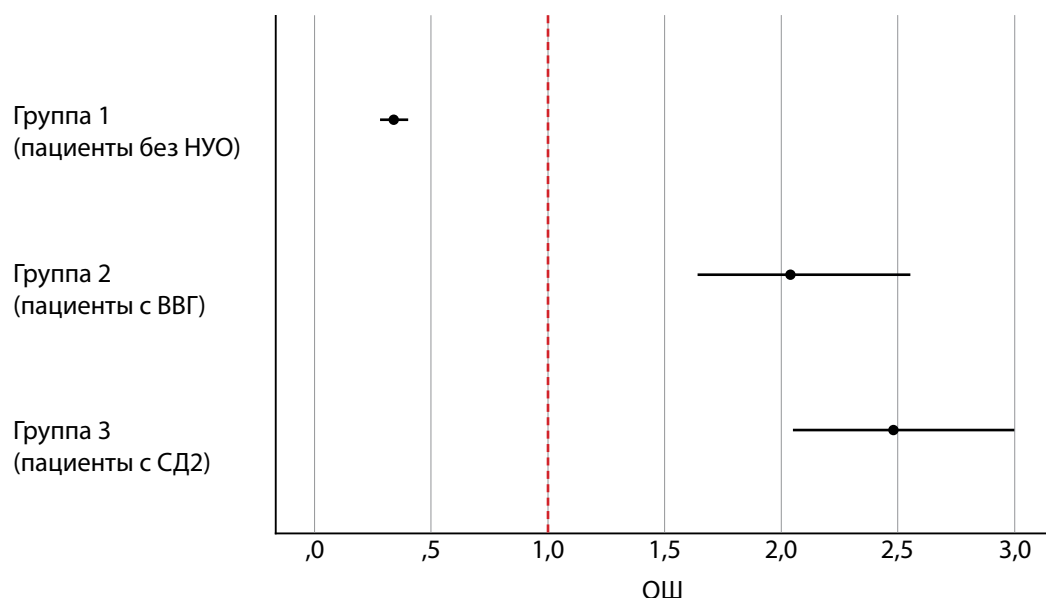


Рисунок 1. ОШ (95% ДИ) наступления летального исхода в зависимости от характера нарушения углеводного обмена.

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов в изучаемых группах с  $\text{SpO}_2 < 93\%$  в зависимости от летальности и назначения ГКС

| Признак      | Группа 1<br>(пациенты без НУО)<br>n=6606 | Группа 2<br>(пациенты с ВВГ)<br>n=1073 | Группа 3<br>(пациенты с СД2)<br>n=1611 | p       |
|--------------|------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| Летальность  |                                          |                                        |                                        |         |
| Выздоровели  | 829 (87,9%)                              | 173 (78,6%)                            | 343 (79,8%)                            | <0,001* |
| Умерли       | 114 (12,1%)                              | 47 (21,4%)                             | 87 (20,2%)                             |         |
| ГКС          |                                          |                                        |                                        |         |
| Не назначены | 638 (85,9%)                              | 130 (76,0%)                            | 319 (86,9%)                            | 0,006*  |
| Назначены    | 105 (14,1%)                              | 41 (24,0%)                             | 48 (13,1%)                             |         |

Примечания. \* различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). ГКС — глюкокортикостероиды.

в горле, повышение температуры тела (табл. 4). Статистически значимо чаще встречались и дольше сохранялись в группах 2 и 3 жалобы на снижение вкусовых ощущений ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ), кашель ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ), мокроту ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ), миалгии ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ), торакалгии ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ), сердцебиение ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ), повышение АД ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ) и слабость ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ).

Сахароснижающую терапию в период НКИ получали все пациенты из группы 3 и 87% пациентов из группы 2. В соответствии с существующими подходами большой вклад в управление гипергликемией в период острой инфекции в обеих группах внесла инсулинотерапия [12], однако существенных различий в проводимой терапии не выявлено при тенденции к более широкому

Таблица 4. Основные жалобы в изучаемых группах на постгоспитальном этапе через 3, 6 и 12 месяцев

| Жалоба                    | Группы пациентов                   | Этапы наблюдения |             |              | p                                                                              |
|---------------------------|------------------------------------|------------------|-------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                    | через 3 мес      | через 6 мес | через 12 мес |                                                                                |
| Снижение/<br>потеря вкуса | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 82 (1,2%)        | 37 (0,6%)   | 15 (0,2%)    | <0,001*<br>$p_{3-6} < 0,001^*$<br>$p_{3-12} < 0,001^*$<br>$p_{6-12} = 0,006^*$ |
|                           | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 20 (1,9%)        | 10 (0,932%) | 2 (0,186%)   | <0,001*<br>$p_{3-6} = 0,008^*$<br>$p_{3-12} < 0,001^*$<br>$p_{6-12} = 0,109$   |
|                           | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 9 (0,559%)       | 6 (0,372%)  | 4 (0,248%)   | 0,895                                                                          |
|                           | p (между группами на каждом этапе) | 0,009*           | 0,161       | 0,846        |                                                                                |
| Кашель                    | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 209 (3,1%)       | 102 (1,5%)  | 51 (0,8%)    | <0,001*<br>$p_{3-6} = 0,001$<br>$p_{3-12} < 0,001^*$<br>$p_{6-12} = 0,003^*$   |
|                           | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 38 (3,5%)        | 15 (1,4%)   | 9 (0,839%)   | 0,031*<br>$p_{3-6} = 0,064$<br>$p_{3-12} = 0,011^*$<br>$p_{6-12} = 0,487$      |
|                           | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 55 (3,4%)        | 25 (1,6%)   | 13 (0,807%)  | 0,005*<br>$p_{3-6} = 0,021^*$<br>$p_{3-12} = 0,002^*$<br>$p_{6-12} = 0,401$    |
|                           | p (между группами на каждом этапе) | 0,066            | 0,752       | 0,643        |                                                                                |
| Мокрота                   | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 47 (0,7%)        | 17 (0,3%)   | 8 (0,1%)     | <0,001*<br>$p_{3-6} = 0,002^*$<br>$p_{3-12} < 0,001^*$<br>$p_{6-12} = 0,439$   |
|                           | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 11 (1,0%)        | 5 (0,466%)  | 2 (0,186%)   | 0,066                                                                          |
|                           | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 9 (0,559%)       | 8 (0,497%)  | 6 (0,372%)   | 0,407                                                                          |
|                           | p (между группами на каждом этапе) | 0,288            | 0,104       | 0,029*       |                                                                                |

Продолжение таблицы 4

| Жалоба       | Группы пациентов                   | Этапы наблюдения |             |              | p                                                                                             |
|--------------|------------------------------------|------------------|-------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                    | через 3 мес      | через 6 мес | через 12 мес |                                                                                               |
| Миалгии      | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 80 (1,2%)        | 40 (0,6%)   | 20 (0,3%)    | <0,001*<br>p <sub>3-6</sub> <0,001*<br>p <sub>3-12</sub> <0,001*<br>p <sub>6-12</sub> =0,312  |
|              | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 17 (1,6%)        | 11 (1,0%)   | 4 (0,373%)   | 0,047*<br>p <sub>3-6</sub> =0,358<br>p <sub>3-12</sub> =0,014*<br>p <sub>6-12</sub> =0,126    |
|              | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 28 (1,7%)        | 9 (0,559%)  | 13 (0,807%)  | 0,296                                                                                         |
|              | p (между группами на каждом этапе) | 0,015*           | 0,191       | 0,002*       |                                                                                               |
| Торакалгии   | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 102 (1,5%)       | 56 (0,8%)   | 27 (0,4%)    | 0,013*<br>p <sub>3-6</sub> =0,291<br>p <sub>3-12</sub> =0,004*<br>p <sub>6-12</sub> =0,064    |
|              | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 19 (1,8%)        | 14 (1,3%)   | 4 (0,373%)   | 0,025*<br>p <sub>3-6</sub> =0,373<br>p <sub>3-12</sub> =0,008*<br>p <sub>6-12</sub> =0,075    |
|              | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 39 (2,4%)        | 33 (2,0%)   | 17 (1,1%)    | 0,349                                                                                         |
|              | p (между группами на каждом этапе) | 0,001*           | <0,001*     | <0,001*      |                                                                                               |
| Сердцебиение | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 233 (3,5%)       | 140 (2,1%)  | 62 (0,9%)    | <0,001*<br>p <sub>3-6</sub> <0,001*<br>p <sub>3-12</sub> <0,001*<br>p <sub>6-12</sub> =0,012* |
|              | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 47 (4,4%)        | 30 (2,8%)   | 18 (1,7%)    | 0,018*<br>p <sub>3-6</sub> =0,099<br>p <sub>3-12</sub> =0,005*<br>p <sub>6-12</sub> =0,239    |
|              | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 65 (4,0%)        | 25 (1,6%)   | 22 (1,4%)    | 0,008*<br>p <sub>3-6</sub> =0,003*<br>p <sub>3-12</sub> =0,018*<br>p <sub>6-12</sub> =0,584   |
|              | p (между группами на каждом этапе) | 0,005*           | 0,104       | 0,004*       |                                                                                               |
| Повышение АД | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 425 (6,4%)       | 369 (5,5%)  | 201 (3,0%)   | 0,047*<br>p <sub>3-6</sub> =0,828<br>p <sub>3-12</sub> =0,043*<br>p <sub>6-12</sub> =0,025*   |
|              | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 74 (6,9%)        | 64 (6,0%)   | 33 (3,1%)    | 0,109                                                                                         |
|              | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 126 (7,8%)       | 118 (7,3%)  | 48 (3,0%)    | 0,041*<br>p <sub>3-6</sub> =0,593<br>p <sub>3-12</sub> =0,061<br>p <sub>6-12</sub> =0,016*    |
|              | p (между группами на каждом этапе) | <0,001*          | <0,001*     | 0,381        |                                                                                               |
| Слабость     | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 699 (10,5%)      | 412 (6,2%)  | 209 (3,1%)   | <0,001*<br>p <sub>3-6</sub> <0,001*<br>p <sub>3-12</sub> <0,001*<br>p <sub>6-12</sub> <0,001* |
|              | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 125 (11,6%)      | 65 (6,1%)   | 32 (3,0%)    | <0,001*<br>p <sub>3-6</sub> <0,001*<br>p <sub>3-12</sub> <0,001*<br>p <sub>6-12</sub> =0,017* |
|              | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 193 (12,0%)      | 136 (8,4%)  | 74 (4,6%)    | <0,001*<br>p <sub>3-6</sub> =0,004*<br>p <sub>3-12</sub> <0,001*<br>p <sub>6-12</sub> =0,017* |
|              | p (между группами на каждом этапе) | <0,001*          | <0,001*     | <0,001*      |                                                                                               |



| Жалоба                     | Группы пациентов                   | Этапы наблюдения |             |              | p                                                                      |
|----------------------------|------------------------------------|------------------|-------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                    | через 3 мес      | через 6 мес | через 12 мес |                                                                        |
| Диарея                     | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 32 (0,5%)        | 9 (0,1%)    | 8 (0,1202%)  | 0,001*<br>$p_{3-6}=0,001^*$<br>$p_{3-12}=0,004^*$<br>$p_{6-12}=0,655$  |
|                            | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 7 (0,652%)       | 2 (0,186%)  | 2 (0,186%)   | 0,607                                                                  |
|                            | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 7 (0,435%)       | 3 (0,186%)  | 6 (0,372%)   | 0,497                                                                  |
|                            | p (между группами на каждом этапе) | 0,568            | 0,731       | 0,029*       |                                                                        |
| Насморк                    | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 27 (0,4%)        | 14 (0,2%)   | 6 (0,902%)   | 0,037*<br>$p_{3-6}=0,136$<br>$p_{3-12}=0,011^*$<br>$p_{6-12}=0,286$    |
|                            | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 5 (0,466%)       | 6 (0,559%)  | 1 (0,093%)   | 0,121                                                                  |
|                            | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 6 (0,372%)       | 1 (0,062%)  | 3 (0,186%)   | 0,549                                                                  |
|                            | p (между группами на каждом этапе) | 0,842            | 0,023*      | 0,388        |                                                                        |
| Конъюнктивит               | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 3 (0,045%)       | 0           | 2 (0,03%)    | 0,368                                                                  |
|                            | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 0                | 0           | 0            | -                                                                      |
|                            | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 2 (0,124%)       | 0           | 0            | -                                                                      |
|                            | p (между группами на каждом этапе) | 0,240            | -           | 0,710        |                                                                        |
| Першение                   | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 40 (0,6%)        | 17 (0,3%)   | 9 (0,135%)   | <0,001*<br>$p_{3-6}<0,001^*$<br>$p_{3-12}<0,001^*$<br>$p_{6-12}=0,695$ |
|                            | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 7 (0,652%)       | 4 (0,373%)  | 1 (0,093%)   | 0,325                                                                  |
|                            | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 7 (0,435%)       | 0           | 2 (0,124%)   | 0,066                                                                  |
|                            | p (между группами на каждом этапе) | 0,812            | 0,099       | 0,951        |                                                                        |
| Повышение температуры тела | Группа 1 (пациенты без НУО)        | 51 (0,8%)        | 16 (0,2%)   | 5 (0,075%)   | <0,001*<br>$p_{3-6}<0,001^*$<br>$p_{3-12}<0,001^*$<br>$p_{6-12}=0,262$ |
|                            | Группа 2 (пациенты с ВВГ)          | 5 (0,466%)       | 3 (0,280%)  | 2 (0,186%)   | 0,417                                                                  |
|                            | Группа 3 (пациенты с СД2)          | 4 (0,248%)       | 1 (0,062%)  | 4 (0,248%)   | 0,325                                                                  |
|                            | p (между группами на каждом этапе) | 0,146            | 0,405       | 0,069        |                                                                        |

**Примечание.** \* различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). ВВГ — впервые выявленная гипергликемия; НУО — нарушения углеводного обмена; СД2 — сахарный диабет 2 типа; АД — артериальное давление.

применению пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в группе больных СД2 (табл. 5).

Через 12 мес в группе 2 только 18 человек (1,7%) получали антигипергликемические лекарственные средства, которые были представлены монотерапией ПССП. В группе 3 спустя год наблюдения отмечена трансформация сахароснижающей терапии: уже 72,6% находились на монотерапии ПССП, 18,9% — на двойной комбинированной терапии ПССП и только 8,5% пациентов управляли СД2 приемом базального инсулина ± ПССП.

В ходе исследования была разработана прогностическая модель для определения шанса развития летального исхода в зависимости от возраста, уровня гликемии, наличия ИБС, а также ИМ или инсульта в анамнезе. При проведении однофакторного анализа все вышеуказанные переменные имели статистически значимое влияние на вероятность наступления летального исхода. Важно отметить, что ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup> и АГ при поправке

на другие факторы не оказывали достоверного влияния на смертность и достигали уровня значимости только при ассоциации с вышеперечисленными предикторами.

При проведении многофакторного анализа статистически значимое влияние на вероятность развития летального исхода также оказывали все исследуемые факторы. Характеристики каждого из них представлены в таблице 6.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (1)$$

$$z = -7,95 + 0,06 * X_{\text{возраст}} + 0,12 * X_{\text{гликемия}} + 0,48 * X_{\text{ИМ}} + 0,34 * X_{\text{ИБС}} + 0,76 * X_{\text{инсульт}}$$

где P — вероятность наступления летального исхода (%);  $X_{\text{возраст}}$  — возраст (лет);  $X_{\text{гликемия}}$  — уровень гликемии (ммоль/л);  $X_{\text{ИМ}}$  — наличие ИМ в анамнезе (0 — отсутствует, 1 — имеется);  $X_{\text{ИБС}}$  — наличие ишемической болезни сердца (0 — отсутствует, 1 — имеется);  $X_{\text{инсульт}}$  — наличие инсульта в анамнезе (0 — отсутствует, 1 — имеется).

Таблица 5. Сахароснижающая терапия у пациентов групп 2 и 3 в период лечения COVID-19

| Терапия                          | Группа 2<br>(пациенты с ВВГ)<br>n=1073 | Группа 3<br>(пациенты с СД2)<br>n=1611 | p       |
|----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| ПССП                             | 323 (30,1%)                            | 626 (38,9%)                            | <0,001* |
| Базальная инсулинотерапия ± ПССП | 216 (20,1%)                            | 368 (22,8%)                            | 0,096   |
| Базис-болюсная инсулинотерапия   | 395 (36,8%)                            | 617 (38,3%)                            | 0,437   |

Примечание. \* различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). ПССП — пероральные сахароснижающие препараты.

Таблица 6. Факторы, оказывающие влияние на риск наступления летального исхода по результатам многофакторного анализа

| Предиктор                               | COR<br>[95% ДИ]  | p       | AOR<br>[95% ДИ]  | p       |
|-----------------------------------------|------------------|---------|------------------|---------|
| Увеличение возраста на 1 год            | 1,08 [1,07–1,09] | <0,001* | 1,07 [1,06–1,08] | <0,001* |
| Увеличение уровня гликемии на 1 ммоль/л | 1,14 [1,11–1,16] | <0,001* | 1,12 [1,1–1,15]  | <0,001* |
| ИМ в анамнезе                           | 3,7 [2,92–4,69]  | <0,001* | 1,62 [1,22–2,16] | 0,001*  |
| ИБС                                     | 3,9 [3,28–4,66]  | <0,001* | 1,4 [1,12–1,76]  | 0,004*  |
| Инсульт в анамнезе                      | 4,80 [3,70–6,22] | <0,001* | 2,14 [1,58–2,90] | <0,001* |

Примечание. \* статистически значимое влияние фактора на риск наступления летального исхода ( $p < 0,05$ ). ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, AOR — adjusted odds ratio, COR — crude odds ratio.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 18,6% факторов, определяющих вероятность развития летального исхода.

В соответствии со значениями регрессионных коэффициентов, возраст, уровень гликемии, наличие ИМ, ИБС и инсульта в анамнезе имеют прямую связь с вероятностью развития летального исхода. Увеличение возраста на 1 год повышает шансы наступления летального

исхода в 1,07 раза (95% ДИ 1,06–1,08), увеличение уровня гликемии на 1 ммоль/л приводит к повышению шансов наступления летального исхода в 1,12 раза (95% ДИ 1,1–1,15), наличие ИМ в анамнезе увеличивает вероятность наступления летального исхода в 1,62 раза (95% ДИ 1,22–2,16), ИБС — в 1,40 раза (95% ДИ 1,12–1,76), инсульта — в 2,14 раза (95% ДИ 1,58–2,90). На рисунке 2 сопоставлены значения ОШ (95% ДИ) наступления летального исхода для изучаемых факторов, вошедших в модель 1.

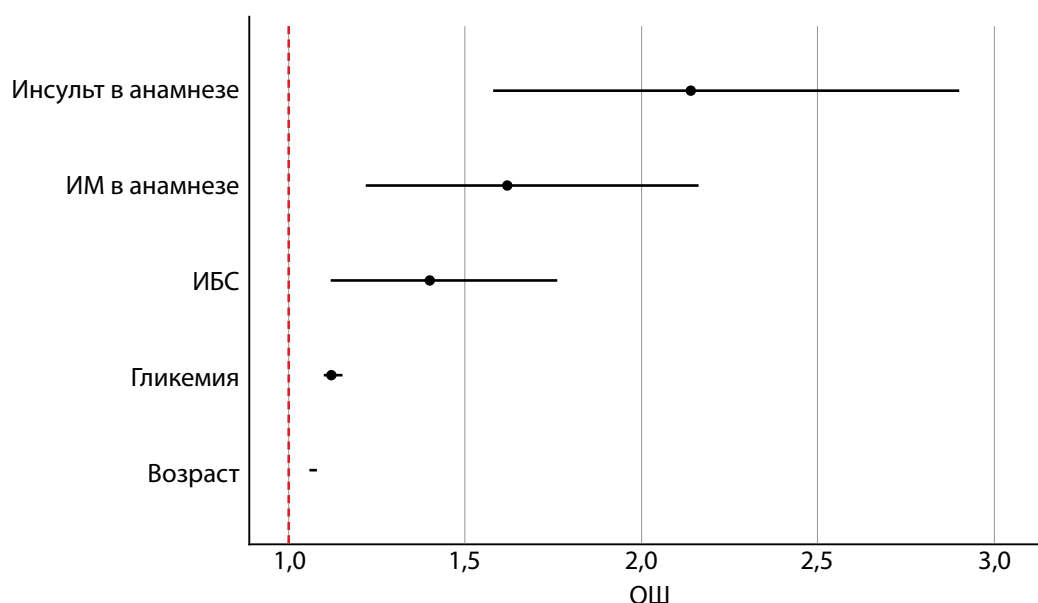


Рисунок 2. ОШ (95% ДИ) вероятности наступления летального исхода для изучаемых предикторов.

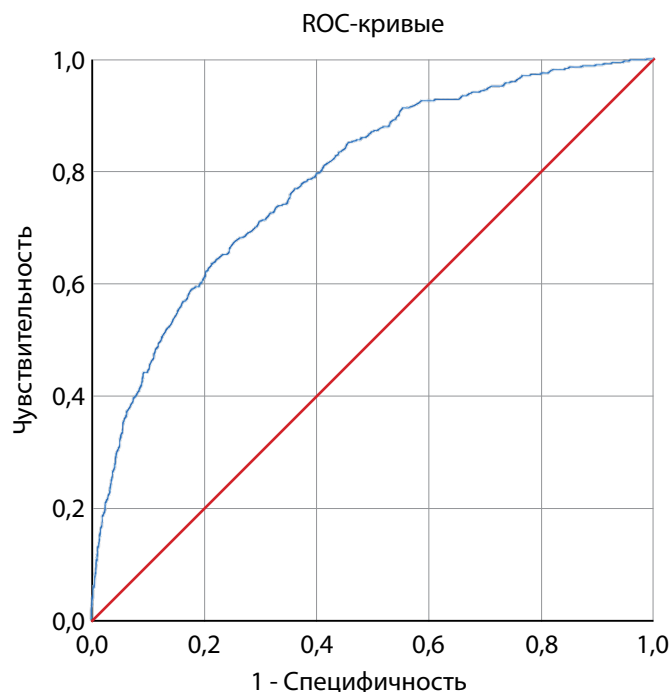


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления летального исхода от значений прогностической функции (1).

Пороговое значение логистической функции  $P$  было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 3.

Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и значения логистической регрессионной функции составила  $0,786 \pm 0,01$  (95% ДИ  $0,77-0,81$ ). Значение логистической функции в точке cut-off составило  $0,061$ . Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали высокому риску наступления летального исхода. При значениях функции менее  $0,061$  определялся низкий риск наступления летального исхода. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 72,2 и 68,5% соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Субанализ объединенных регистров реальной клинической практики АКТИВ и АКТИВ 2, включающих пациентов амбулаторного и госпитального этапов лечения COVID-19 и 12-месячного наблюдения в постковидном периоде, предназначен для оценки влияния гипергликемии на исходы НКИ. Это связано с особым значением, которое многими исследователями придается НУО у больных с COVID-19 как важнейшему фактору риска развития более тяжелого течения инфекции, а также неблагоприятных исходов [1, 7, 9, 13].

В результате анализа данных установлено, что распространенность гипергликемии у пациентов с COVID-19 в выбранной когорте составляет 28,9%, из которых в 11,6% случаев обследованные имеют ВВГ без предшествующего анамнеза НУО, а 17,3% представлены больными с СД2.

Частота летальных исходов у пациентов с гипергликемией в субанализе составляет 10,6%, что значительно выше,

чем у больных без НУО (3,9%), при этом летальность больных СД2 достоверно превышает таковую пациентов с ВВГ (11,2% vs 10,4%). Похожая тенденция отмечена и среди пациентов с дыхательной недостаточностью ( $SpO_2 < 93\%$ ), у которых наличие ВВГ или СД2 определяло двукратное увеличение летальности.

Полученные данные, касающиеся уязвимости инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с гипергликемией, соотносятся с результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований, в соответствии с которыми количество смертельных исходов среди лиц с СД также в 2–3 раза превышает таковое у лиц без СД. Так, во французском национальном исследовании CORONADO летальность пациентов с СД2 составила 20,6% [14], в США — 28,8% [15], в Великобритании — 30,1% [16], а по данным Федерального регистра сахарного диабета РФ — 15,2% [13].

По результатам субанализа объединенных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 можно заключить, что наличие НУО ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19. Это подтверждается значимо более высокой встречаемостью КТ3 и КТ4 и среди пациентов с СД2 и с ВВГ, а также, по данным клинико-лабораторных показателей, большей выраженностью иммуновоспалительного синдрома по сравнению с лицами без НУО.

Данная закономерность коррелирует с зарубежными данными: в метаанализе 47 исследований было продемонстрировано, что СД связан с более выраженной тяжестью течения COVID-19 (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,69–2,86;  $p < 0,00001$ ) и летальностью (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,93–3,30;  $p < 0,00001$ ) [17]. Метаанализ 16 исследований показал, что пациенты с предсуществующим СД2 имели повышенный риск более тяжелого течения НКИ (COVID-19) (ОШ 2,60; 95% ДИ 1,96–3,45;  $p = 0,01$ ) [18]. В объединенном анализе 33 исследований была обнаружена значимая связь СД2 с более тяжелым течением инфекционного процесса (ОШ 2,75; 95% ДИ 2,09–3,62;  $p < 0,01$ ) и с более высокой смертностью от COVID-19 с общим ОШ 1,90 (95% ДИ 1,37–2,64;  $p < 0,01$ ) [19].

Интересно, что вид НУО оказывает различное по выраженности влияние на летальность пациентов с COVID-19. Действительно, наличие СД2 в нашем исследовании увеличивало шансы наступления смертельного исхода в 2,48 раза, а ВВГ — только в 2,04. Напротив, отсутствие НУО уменьшало шансы наступления смерти в 2,94 раза. Ровно так же пациенты с ВВГ в большинстве случаев характеризовались более неблагоприятным течением COVID-19, чем лица без НУО, но не достигали по клинико-лабораторным показателям и объему поражения легких уровня больных СД2.

Это входит в некоторое противоречие с результатами многих исследователей, показавших, что ВВГ является фактором более неблагоприятного течения и прогноза COVID-19, чем известный СД2 [10, 20–22]. По-видимому, подобные различия в нашем случае можно объяснить ограничениями наблюдательного дизайна исследования с невозможностью разделения недиагностированного СД2 со стрессовой и стероид-индуцированной гипергликемией.

Особый интерес вызывают результаты, которые продемонстрировали влияние периковидных НУО на течение отдаленного постковидного периода. В субанализе



объединенных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 были выявлены более высокая частота жалоб и их более длительное сохранение у пациентов с НУО в постковидном периоде. Так, через 12 мес после перенесенной инфекции экспекторация мокроты, торакалгия, сердцебиение, АГ, слабость и диарея значимо чаще встречались у больных СД2 по сравнению с пациентами без НУО. Эти же жалобы, за исключением торакалгии и слабости, более активно предъявляли лица с ВБГ (но реже, чем больные СД2). Полученные данные позволяют скорректировать программу реабилитации в постковидном периоде, поскольку пациентов с ВБГ и СД2 следует отнести к группе риска в отношении более длительных и устойчивых жалоб после инфекции [23]. К сожалению, из-за низкого отклика оказалось сложно отследить постковидную летальность, однако данные других исследований показывают, что СД являлся одним из ранних независимых предикторов 90-дневной смертности в выборке из 4643 пациентов с тяжелым течением COVID-19 [24], наличие СД2 у пациентов старше 60 лет увеличивало шанс смерти через 3 мес (ОШ 2,55; 95% ДИ 1,16–5,61;  $p=0,016$ ) [25], а анализ более 100 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19 в США показал, что через 6 мес риск повторной госпитализации при наличии СД увеличивается на 20% [26].

Существенным результатом настоящего исследования является регистрация высокой частоты сопутствующих заболеваний у пациентов с НУО. Многофакторный анализ показал, что каждое из таких коморбидных состояний, как ИБС, ИМ и инсульт в анамнезе, приводит к существенному увеличению вероятности развития летального исхода в 1,4, в 1,6 и в 2,1 раза соответственно. Интересно, что ожирение, а также АГ, которые, по данным различных исследований, повышали риск наступления летального исхода [7, 27], в нашем субанализе не демонстрировали самостоятельного влияния, если не были ассоциированы с вышеперечисленными заболеваниями.

Значение коморбидной патологии у больных СД2 было показано в ранее опубликованных результатах исследования по данным регистра АКТИВ. СД в сочетании с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) приводил к значимому увеличению вероятности летального исхода в остром периоде НКИ на госпитальном этапе (ОШ 2,24; 95% ДИ 1,59–3,15;  $p<0,01$  для всех пациентов и ОШ 2,51; 95% ДИ 1,69–3,72;  $p<0,01$  для лиц старше 60 лет). Сочетания АГ + ожирение + СД и АГ + ИБС + ХСН + СД также значимо увеличивали шанс летального исхода (ОШ 2,17; ДИ 1,53–3,08;  $p<0,01$  и ОШ 4,21; 95 ДИ 2,78–6,38;  $p<0,01$  соответственно) [3, 28]. Интересно, что отмечалось повышение среднего уровня глюкозы в зависимости от наличия и количества коморбидных заболеваний: 5,44 ммоль/л для пациентов без ССЗ, 6,07 ммоль/л для пациентов с наличием одного ССЗ, 7,1 ммоль/л для пациентов с наличием 2 и 3 ССЗ и 7,79 ммоль/л для пациентов с наличием 4 ССЗ и более ( $p<0,01$ ) [3].

Одной из важных задач настоящего исследования явилась оценка у пациентов с COVID-19 частоты новых случаев НУО, характера этих нарушений и их стойкости. По данным субанализа, ВБГ в периковидный период (11,6% случаев) реализовалась через 12 мес в 1,7% новых случаев СД2, который управлялся ПССП. Это

свидетельствует о транзиторном характере «периковидной гипергликемии», но с учетом ее негативного влияния на течение и исходы инфекции требует ранней диагностики и серьезных усилий по своевременной коррекции.

К новым случаям СД в реконвалесценции COVID-19 приковано внимание большого количества исследователей. Различные тяжесть COVID-19, гендерный и этнический состав, разные штаммы SARS-CoV-2, доминирующие в тот или иной период пандемии, а также неунифицированные медикаментозные подходы по применению ГКС определяют чрезвычайно гетерогенные когорты для изучения частоты новых случаев СД [29]. Видимо, именно этим объясняется незначительное количество работ, которые бы проанализировали исходы ВБГ в отдаленном постковидном периоде, и именно это формирует острую потребность в таких исследованиях. Особняком здесь стоит убедительная работа W. Rathmann и соавт. [30], которые при оценке базы из 8,8 млн пациентов, сопоставив новые случаи СД после COVID-19 с таковыми после острого респираторного заболевания, установили на 28% более высокую частоту встречаемости после COVID-19 СД2, новые случаи которого были выявлены и в нашей работе.

В литературе имеется немало гипотез о возможных путях патологического взаимодействия SARS-CoV-2 и НУО. Точные механизмы, лежащие в их основе, окончательно неизвестны, но, вероятно, имеется целый ряд сложных взаимосвязей, включая непосредственное повреждение клеток поджелудочной железы со снижением секреции инсулина, воздействие острого воспалительного процесса с повышением инсулинорезистентности, стрессовую гипергликемию и негативное влияние терапии ГКС, приводящей к стероид-индуцированной гипергликемии (рис. 4).

Таким образом, взаимодействие между COVID-19 и СД можно охарактеризовать как двунаправленную связь между инфекционным процессом и НУО, осмысление которой и своевременные профилактические мероприятия позволят минимизировать негативное влияние этого опасного «тандема» на прогноз пациента не только в эту пандемию, но и в последующие.

#### Ограничения исследования

АКТИВ и АКТИВ 2 являются регистрами реальной клинической практики. Данные для некоторых переменных вводились по принципу «если известно» и не были обязательны для заполнения. В связи с этим существует некоторая потеря данных на этапе их ввода врачами-исследователями, и точность информации, полученной при телефонном разговоре, может быть ограничена. Также регистры заполнялись на разных этапах изменения федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов с НКИ (изменения касались в основном ведения и терапии пациентов с НКИ). Необходимо учесть, что в начале пандемии (весна и лето 2020 г.) фактическое количество госпитализаций по причине инфицирования SARS-CoV-2 было выше, чем необходимое по прямым медицинским показаниям, ввиду недостаточного количества информации о данной патологии, в связи с чем можно считать, что в регистре представлены пациенты с различной степенью тяжести COVID-19.



Рисунок 4. Возможные механизмы развития впервые выявленной гипергликемии/сахарного диабета у пациентов с COVID-19. Адаптировано [31].

Примечание. АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; TMPRSS2 — трансмембранная серинпротеаза 2 типа; DPP-4 — дипептидилпептидаза-4 типа; СЖК — свободные жирные кислоты; ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день представленный субанализ объединенных регистров АКТИВ и АКТИВ 2 является одним из самых масштабных — более 9 тысяч пациентов — исследованием, которое посвящено изучению влияния НУО на исходы COVID-19. Важной его особенностью следует считать оценку не только влияния ВВГ и СД2 на течение инфекции и летальность в периковидный период, но и исследование отдаленных исходов через 12 мес после COVID-19.

В результате исследования выявлено, что НУО приводят к ухудшению течения НКИ в виде более значимого поражения легочной ткани и дыхательной недостаточности, более выраженному иммуновоспалительному синдрому. Продemonстрировано, что периковидная гипергликемия (ВВГ+СД2) на 20% повышает шансы летального исхода, а его предикторами являются такие коморбидные состояния, как ИБС, ИМ или инсульт в анамнезе, более старший возраст.

Через год после перенесенной инфекции у пациентов с СД2 и ВВГ чаще сохраняются жалобы, характерные для постковидного синдрома, а ВВГ после острого периода заболевания нивелируется в 1,7% новых случаев пациентов с СД2.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Салухов В.В. — концепция и дизайн исследования, получение и интерпретация результатов, написание рукописи; Арутюнов Г.П. — концепция и дизайн исследования, получение и интерпретация результатов; Тарловская Е.И. — концепция и дизайн исследования, получение и интерпретация результатов; Батлук Т.И. — получение и интерпретация результатов, написание рукописи; Башкинов Р.А. — получение и интерпретация результатов, написание рукописи; Самусь И.В. — статистический анализ данных, интерпретация результатов, написание рукописи; Мельников Е.С. — получение и интерпретация результатов; Трубникова М.А. — получение и интерпретация результатов; Арутюнов А.Г. — концепция и дизайн исследования, получение и интерпретация результатов, внесение правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zanella A, Florio G, Antonelli M, et al. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive Care Med.* 2021;47(9):995-1008. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06495-y>
- Renda G, Ricci F, Spinoni EG, et al. Predictors of mortality and cardiovascular outcome at 6 months after hospitalization for COVID-19. *J Clin Med.* 2022;11(3):729. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11030729>
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз // *Терапевтический архив.* — 2022. — Т. 94. — №1. — С. 32-47. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Therapeutic Archive.* 2022;94(1):32-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201320>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета в Российской Федерации за период 2017–2021 гг. / В кн. Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» 05-08 сентября 2022 года. — М.; 2022. — С. 61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. *Dinamika epidemiologicheskikh pokazateley saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii za period 2017–2021 gg.* In: *Sbornik tezisev IX (XXVIII) Nacional'nogo diabetologicheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Saharnyj diabet i ozhirenie — neinfekcionnye mezhdisciplinarnye pandemii XXI veka»*, 2022 Sep 5-8; Moscow; 2022. P. 61. (In Russ.)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24 — №S1. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-550. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
- Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2022. — Т. 11. — №1. — С. 8-16. [Markova TN, Ponomareva AA, Samsonova IV, et al. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2022;11(1):8-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>
- Sathish T, Kapoor N, Cao Y, et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(3):870-874. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14269>
- Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(10):1897-1906. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14099>
- Кононова А.А., Сурхаева А.А., Минаков А.А., Салухов В.В. Характер нарушений углеводного обмена у пациентов, получавших лечение по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // *Известия Российской военно-медицинской академии.* — 2022. — Т. 41. — №S2. — С. 215-221. [Kononova AA, Surkhaeva AA, Minakov AA, Salukhov VV. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders in covid-19. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2022;41(S2):215–221. (In Russ.)].
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2) // *Российский кардиологический журнал.* — 2021. — Т. 26. — №3. — С. 4358. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV) and the register “Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak” (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4358. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4358>
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus.* 2022;25(1):27-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации // *Проблемы Эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 35-46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
- Smati S, Tramunt B, Wargny M, et al. COVID-19 and diabetes outcomes: rationale for and updates from the CORONADO study. *Curr Diab Rep.* 2022;22(2):53-63. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01452-5>
- Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
- Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813-822. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
- Varikasuvu SR, Dutt N, Thangappazham B, Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(1):24-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.08.015>
- Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ, et al. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *J Diabetes.* 2020;12(11):851-855. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13091>
- Wang B, Li R, Lu Z, et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6049-6057. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
- Салухов В.В., Минаков А.А., Шарыпова Т.Г., и др. Нарушения углеводного обмена и их исходы в отдаленном периоде у госпитализированных пациентов с COVID-19 // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 419-427. [Salukhov VV, Minakov AA, Sharypova TG, et al. Carbohydrate metabolism disorders and their outcomes in the long-term period in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):419-427. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12856>
- Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(10):1897-1906. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14099>
- Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(6):867-869. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
- Арутюнов А.Г., Сеферович П., Бакулин И.Г., и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества // *Российский кардиологический журнал.* — 2021. — Т. 26. — №9. — С. 4694. [Arutyunov AG, Seferovic P, Bakulin IG, et al. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Expert Council of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4694. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4694>



24. Lavery AM, Preston LE, Ko JY, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):60-73. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>
25. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №10. — С. 4708. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>
26. Lavery AM, Preston LE, Ko JY, et al. Characteristics of hospitalized COVID-19 patients discharged and experiencing same-hospital readmission — United States, march–august 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(45):1695-1699. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6945e2>
27. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: A two-center, retrospective study. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1382-1391. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>
28. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №4. — С. 4470. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>
29. Чурунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции // *Медицинский альянс*. — 2021. — Т. 9. — №1. — С. 43-51. [Chugunov AA, Salukhov VV, Dantseva OV, et al. Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronavirus infection. *MedAlliance*. 2021;9(1):43-51. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>
30. Rathmann W, Kuss O, Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia.* 2022;65(6):949-954. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0>
31. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, et al. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(12):2645-2655. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>

Рукопись получена: 02.10.2022. Одобрена к публикации: 15.11.2022. Опубликовано online: 28.02.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н. [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD]; адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: 6 Akademika Lebedeva str, Saint Petersburg, Russia 194044]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Арутюнов Григорий Павлович**, д.м.н., профессор [Gregory P. Arutyunov, MD, PhD, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>; SPIN-код: 9765-076; e-mail: arut@ossn.ru

**Тарловская Екатерина Иосифовна**, д.м.н., профессор [Ekaterina I. Tarlovskaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9659-7010>; SPIN-код: 5007-4647; e-mail: etarlovskaya@mail.ru

**Батлук Татьяна Ивановна**, к.м.н. [Tatiana I. Batluk, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-2321>;

SPIN-код: 2681-4645; e-mail: tbatluk@euat.ru

**Башкинов Роман Андреевич** [Roman A. Bashkinov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>;

SPIN-код: 5169-5066; e-mail: rbashkinov@euat.ru

**Самусь Ирина Валерьевна**, к.м.н. [Irina V. Samus, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3293-5746>;

e-mail: Medpravo1@bk.ru

**Мельников Евгений Сергеевич** [Evgeniy S. Melnikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-6542>;

SPIN-код: 4544-0596; e-mail: emelnikov@euat.ru

**Трубникова Марина Александровна** [Marina A. Trubnikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-096X>;

SPIN-код: 5366-5493; e-mail: mtrubnikova@euat.ru

**Арутюнов Александр Григорьевич**, д.м.н., профессор [Alexander G. Arutyunov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-3549>; SPIN-код: 2622-1976; e-mail: agarutyunov@mail.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Салухов В.В., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Самусь И.В., Мельников Е.С., Трубникова М.А., Арутюнов А.Г. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ и АКТИВ 2 // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 36-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13175>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Salukhov VV, Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Batluk TI, Bashkinov RA, Samus IV, Melnikov ES, Trubnikova MA, Arutyunov AG. The impact of carbohydrate metabolism disorders on the early and long-term clinical outcomes of patients with COVID-19 according to the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):36-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13175>

## АССОЦИАЦИЯ СТРУКТУРЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА И ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА NR3C1 С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ



© С.С. Бровкина<sup>1\*</sup>, И.С. Джериева<sup>1</sup>, Н.И. Волкова<sup>1</sup>, Т.П. Шкурят<sup>2</sup>, З.А. Гончарова<sup>1</sup>, Е.В. Машкина<sup>2</sup>, И.Б. Решетников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Глюкокортикоидная терапия широко используется при лечении различных патологий. Чувствительность к глюкокортикоидам (ГК) оказывает серьезное влияние не только на эффективность их действия, но и на выраженность побочных эффектов, формирование факторов риска и развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вариабельность чувствительности к ГК обуславливает различные фенотипы и выраженность метаболических нарушений, лежащих в основе ССЗ. Среди них можно выделить снижение мышечной массы и силы, ожирение, нарушение углеводного, липидного обмена и другие. ГК осуществляют свои эффекты путем связывания с глюкокортикоидным рецептором (ГР), в связи с чем это считается критической точкой в их действии. В настоящем обзоре представлены данные о значении структуры ГР, рассмотрены основные полиморфные варианты гена ГР NR3C1, ассоциированные с гиперчувствительностью или относительной резистентностью к ГК в контексте метаболических нарушений и развития ССЗ. Подробно описаны ассоциации 4 наиболее изученных полиморфных локусов гена ГР NR3C1 с метаболическими рисками: BclI (rs41423247), N363S (rs56149945), ER22/23EK (rs6189/rs6190), GR-9β (rs6198). Их определение может способствовать уточнению прогноза как эффективности ГК, так и развития метаболических нарушений, и последующей ранней коррекции факторов риска ССЗ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глюкокортикоидный рецептор; полиморфные варианты гена NR3C1; метаболические нарушения; сердечно-сосудистые заболевания.

## ASSOCIATION OF THE STRUCTURE OF THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR AND SINGLE NUCLEOTIDE NR3C1 GENE POLYMORPHISMS WITH METABOLIC DISORDERS

© Snezhana S. Brovkina<sup>1\*</sup>, Irina S. Dzherieva<sup>1</sup>, Natalya I. Volkova<sup>1</sup>, Tatiana P. Shkurat<sup>2</sup>, Zoya A. Goncharova<sup>1</sup>, Elena V. Mashkina<sup>2</sup>, Igor B. Reshetnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Glucocorticoid therapy is widely used in the treatment of various pathologies. Sensitivity to glucocorticoids (GC) has a serious impact not only on the effectiveness of their action, but also on the severity of side effects, the formation of risk factors and the development of cardiovascular diseases (CVD). Variability of sensitivity to GC causes different phenotypes and severity of metabolic disorders underlying CVD. Among them, one can distinguish a decrease in muscle mass and strength, obesity, glucose and lipid metabolism impairment, and others. Glucocorticoids carry out their effects by binding to the glucocorticoid receptor (GR), and therefore this is considered a critical point in their action. This review presents data on the significance of the glucocorticoid receptor structure, examines the main single nucleotide polymorphisms (SNP) of the NR3C1 gene associated with hypersensitivity or relative resistance to glucocorticoids in the context of metabolic disorders and the development of CVD. The association of the four most studied SNP of the GR gene with metabolic risks is described in detail: BclI (rs41423247), N363S (rs56149945), ER22/23EK (rs6189/rs6190), GR-9β (rs6198). Their determination can contribute to clarifying the prognosis of both the effectiveness of GC and the development of metabolic disorders, and subsequent early correction of CVD risk factors.

**KEYWORDS:** glucocorticoid receptor; SNP; metabolic disorders; cardiovascular diseases.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вызывают более трети всех смертей в мире по данным ВОЗ [1]. В настоящее время существует возможность снизить частоту их развития при воздействии на факторы риска: гиподинамию, курение, употребление большого количества соли, злоупотребление алкоголем, нездоровое питание, высокое артериальное давление (АД), нарушение углеводного, липидного обмена, избыточную массу

тела и ожирение [2]. Ответственность за приверженность здоровому образу жизни и воздействие на поведенческие факторы риска в основном возлагается на самого пациента. Однако на современном этапе особое значение приобретают как ятрогенный фактор риска, зависящий от пациента и врача, так и генетическая предрасположенность, на которую пока мы воздействовать не можем.

Применение глюкокортикоидов (ГК) серьезно влияет на метаболические процессы и приводит к побочным эффектам, которые являются факторами риска ССЗ [3–5]. Международное медицинское сообщество было особенно озабочено необходимостью и целесообразностью применения ГК в свете пандемии вируса SARS-CoV-2 [6]. Отмечено, что даже однократное введение ГК может вызывать негативные последствия, в том числе острую стероидную миопатию [7]. Это осложнение получало немного внимания, но в настоящее время ему придается все большее значение. Проведены исследования, рассматривающие состояние мышечной ткани как самостоятельный фактор риска и предиктор негативного исхода различных заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и других патологий [8, 9].

Следовательно, последствия применения ГК, в том числе стероидная миопатия, увеличивают риск развития ССЗ, ухудшают качество жизни, а также могут привести к фатальным исходам. Побочные эффекты ГК также наносят существенный экономический урон. Итальянские исследователи проанализировали с помощью динамической имитационной модели с использованием данных Итальянской национальной системы здравоохранения (INHS) стоимость лечения побочных эффектов оральных ГК. Учитывалось возникновение диабета 2 типа, ожирения, дислипидемии, бессонницы и других состояний. При этом стоимость лечения в течение года для одного пациента начиналась от 1065€, а при применении оральных ГК на фоне бронхиальной астмы средней и тяжелой степеней тяжести она возрастала на 892€ и 606€ соответственно [10].

При этом благодаря своей эффективности, разнообразию форм и удобству применения ГК входят в число одних из самых часто назначаемых препаратов. Так, во Франции распространенность перорального применения ГК колебалась от 14,7 до 17,1% населения [11]. Однако частота назначения и применения ГК в России до настоящего времени остается неотслеженной [12].

Среди факторов риска ССЗ есть те, на которые мы не можем повлиять, — например, генетическая предрасположенность и наследственный анамнез. В свете распространенности применения ГК приобретает особое значение гиперчувствительность как к эндогенным, так и к экзогенным ГК, обусловленная полиморфными вариантами гена глюкокортикоидного рецептора (ГР). Это приводит к более выраженным проявлениям нежелательных побочных эффектов и метаболическим нарушениям. Существуют и полиморфные локусы, ассоциированные с устойчивостью к ГК, что проявляется неспособностью ГК оказывать желаемое воздействие на ткани-мишени, ограничивая эффективность лечения. Варибельность гена ГР может сказываться, в том числе, на функционировании сердечно-сосудистой системы [13, 14].

Сочетание поведенческих факторов риска с генетическими изменениями на фоне терапии ГК повышает риски ССЗ. В связи с чем для повышения безопасности и эффективности лечения с применением ГК, разработки новых подходов к ведению пациентов, получающих данные препараты, необходимо иметь всестороннее представление о факторах, влияющих на метаболизм и эффекты ГК. Поскольку связывание с ГР является кри-

тическим процессом в действии ГК, этот обзор направлен на то, чтобы представить обновленную информацию о значении варибельности структуры гена ГР и ее влиянии на сердечно-сосудистую систему и метаболические процессы, обуславливающие риск ССЗ.

При поиске источников были использованы полнотекстовые и реферативно-библиографические базы данных: Embase, Google Scholar, Ensembl.org, Cyberleninka.ru, Library Wiley.com, Web of Science, PubMed, Elsevier (ScienceDirect). Анализ литературы проведен за 30 лет (с 1991 по 2021 гг.). Поиск источников осуществлялся по следующим ключевым словам с соответствующим переводом для англоязычных баз с использованием логических операторов AND, OR: полиморфизмы гена глюкокортикоидного рецептора *NR3C1*, ожирение, метаболический синдром, дислипидемия, артериальная гипертензия, миопатия, мышечная сила, масса, гипергликемия, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания. В поиск были включены клинические и оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы.

### ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ РЕЦЕПТОР: ИЗОФОРМЫ

ГР экспрессируется во всех клетках организма с ядрами и кодируется геном ГР *NR3C1*, который расположен на пятой хромосоме (5q31–32) у человека. ГР действует как лиганд-индуцируемый фактор транскрипции и регулятор других факторов транскрипции, относится к суперсемейству ядерных рецепторов [15].

У человека ген ГР состоит из девяти экзонов. Рецептор имеет несколько изоформ, например, ГР $\alpha$  и ГР $\beta$ , которые являются результатом альтернативного сплайсинга экзона 9 [16]. С транскрипта, то есть молекулы мРНК, ГР $\alpha$  может осуществляться инициация трансляции с нескольких старт-кодонов, расположенных в экзоне 2 гена ГР *NR3C1*, генерируя восемь дополнительных изоформ ГР (ГР $\alpha$ -А, ГР $\alpha$ -В, ГР $\alpha$ -С1, ГР $\alpha$ -С2, ГР $\alpha$ -С3, ГР $\alpha$ -D1, ГР $\alpha$ -D2 и ГР $\alpha$ -D3) [16]. Они демонстрируют некоторые различия, например, изоформа ГР-С повышает восприимчивость к апоптозу в культуре клеток, а ГР-D приводит к относительной устойчивости к апоптозу в тех же условиях [17].

С клинической точки зрения важно понимать, что вариант ГР $\beta$  не связывает ГК и действует как естественный доминантный ингибитор изоформы ГР $\alpha$  на многих генах-мишенях, чувствительных к ГК [18]. Способность ГР $\beta$  ингибировать активность изоформы ГР $\alpha$  предполагает, что высокие уровни ГР $\beta$  могут привести к резистентности к ГК [19]. Воспалительный процесс может увеличить экспрессию  $\beta$ -изоформы. Было показано, что провоспалительные цитокины особенно сильно активируют механизмы альтернативного сплайсинга [20]. Данный факт может частично объяснять случаи недостаточного ответа на ГК-терапию воспалительных заболеваний.

Однако действия изоформы ГР $\beta$  не ограничены ее эффектами на ГР $\alpha$ . Выявлено, что ГР $\beta$ , кроме ядра, находится в цитоплазме клетки, обладает внутренней активностью и регулирует множество генов, связанных с воспалительным процессом, клеточной коммуникацией, миграцией, каждый из которых независим от ГР $\alpha$ . Кроме того, ГР $\beta$  был связан с увеличением миграции клеток и снижением чувствительности к ГК-индуцированному апоптозу [21, 22].



ГРβ контролирует рост клеток, метаболические процессы, такие как глюконеогенез и обмен липидов. Несколько сообщений показало, что в клеточных линиях человека и мыши (миобласты, эмбриональные фибробласты, клеточная линия макрофагов и др.) инсулин повышает уровень мРНК и белка ГРβ [23]. Это было подтверждено исследованиями *in vivo*, в которых отмечена повышенная экспрессия ГРβ в печени генетически диабетических крыс Гото-Какидзаки, характеризующихся значимо повышенным уровнем инсулина по сравнению с контрольной группой [24]. Таким образом, эти исследования показали, что гиперинсулинемия сопровождается повышением количества ГРβ, что может приводить к худшему ответу на ГК-терапию.

Количество ГРβ повышается у мышей в жировой ткани и печени при ожирении, вызванном диетой, насыщенной жирами. Участие ГРβ в функциях печени было дополнительно продемонстрировано у мышей путем сверхэкспрессии ГРβ в печени при стандартном количестве жиров в рационе [25]. В результате происходило накопление триглицеридов в печени и их увеличение в сыворотке крови, тем самым способствуя патогенезу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Также отмечалось увеличение белка синтазы жирных кислот в печени, говорящее об активности образования жирных кислот *de novo*. Наблюдалось снижение накопления гликогена в печени и повышение гликемии натощак, вероятно, за счет печеночной инсулинорезистентности. Внимание привлекает также снижение активности сигнальных путей, опосредованных печеночными PPARα и фактором роста фибробластов 21, вызывающих при действии ГК липолиз во время голодания. Таким образом, большая экспрессия ГРβ в печени может обуславливать развитие НАЖБП, гипертриглицеридемии, снижение липолиза и адаптации к голоданию.

С учетом описанных механизмов, можно предположить, что ожирение, считающееся обычно следствием избыточного действия и гиперчувствительности к ГК, за счет гиперинсулинемии, увеличения экспрессии ГРβ может самостоятельно приводить к снижению терапев-

тического эффекта ГК и ухудшению липидного профиля, замыкая порочный круг.

Дополнительные изоформы ГР были связаны с нечувствительностью к ГК. ГРγ проявляет около 50% активности ГРα, ГР-Р и ГР-А имеют серьезные нарушения структуры и не связывают ГК, способствуя резистентности к последним. ГР-Р при этом модулирует транскрипционную активность ГРα специфичным для клеток образом [23–25].

Таким образом, различные ткани демонстрируют специфичную распространенность изоформ ГР, которая может меняться в ответ на уникальные стимулы, такие как гиперинсулинемия, ожирение, старение и другие. Эти различия имеют, по-видимому, решающее значение для определения тканеспецифического действия ГК. Однако даже изменения одного нуклеотида в последовательности ДНК гена *NR3C1* могут сказываться на эффектах ГК. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), возникающих в результате точечных мутаций в гене ГР, чувствительности к ГК и развития метаболических нарушений, будет подробно рассмотрена ниже.

#### ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

Сообщалось о различных полиморфных локусах гена ГР, связанных с измененной чувствительностью к ГК. Они не были сконцентрированы в каких-то определенных областях гена. Кроме того, некоторые из них обнаруживаются в области гена, не кодирующей белок [26]. Ассоциированными с ССЗ или с лежащими в их основе факторами риска считаются варианты *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*), *ГР-9β* (*rs6198*), *N363S* (*rs56149945*) и *BclII* (*rs41423247*). Было показано, что гиперчувствительность к ГК возникла при наличии *N363S* (*rs56149945*) и *BclII* (*rs41423247*). Полиморфные варианты гена *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*), *ГР-9β* (*rs6198*) были ассоциированы с резистентностью к ГК в контексте более здорового метаболического профиля [27]. Обобщенные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1. Ассоциация полиморфизмов гена *NR3C1* с метаболическими изменениями

| Полиморфизм гена <i>NR3C1</i>             | Чувствительность к ГК | Ассоциация                                                                                                                                                                       | Ссылки                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>BclII</i> ( <i>rs41423247</i> )        | Повышенная            | Ожирение, дислипидемия, гиперинсулинемия, большая жировая масса, гипергликемия                                                                                                   | J. Weaver et al. [29], R. Rosmond et al. [30], R. Giordano et al. [31], A. Tremblay et al. [32], C. Geelen et al. [33], P. Barat et al. [34], C. Kaymak et al. [35], A. Zawiejska et al. [36] |
| <i>N363S</i> ( <i>rs56149945</i> )        | Повышенная            | Ожирение, гиперинсулинемия, большее отношение ОТ к ОБ, больший ИМТ, метаболический синдром                                                                                       | N. Huizenga et al. [38], A. Di Blasio et al. [39], M. Dobson et al. [41], A. Marti et al. [42], M. Savas et al. [43], E. Wester et al. [44]                                                   |
| <i>ER22/23EK</i> ( <i>rs6189/rs6190</i> ) | Сниженная             | Меньшие концентрации инсулина, ЛПНП, С-реактивного белка, гликемия, прибавка в весе во время беременности; большие безжировая масса тела, мышечная сила, продолжительность жизни | E. van Rossum et al. [46], E. van Rossum et al. [47], E. van Rossum et al. [48], M. Finken et al. [50], R. Bertalan et al. [51]                                                               |
| <i>ГР-9β</i> ( <i>rs6198</i> )            | Сниженная             | Сниженный риск ожирения, тревожность, потребление сахара, большие ЛПВП, мышечная сила                                                                                            | M. Savas et al. [43], B. Liu et al. [53], L. Müller et al. [54], D. Rodrigues et al. [57]                                                                                                     |

## ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА *NR3C1*, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ

Полиморфный вариант гена *NR3C1* ГР *BclI* (*rs41423247*) является результатом замены нуклеотидов во 2 интроне (цитозин-гуаниновая трансверсия). Согласно базе данных Ensembl, в европейской популяции идентифицируется со следующими частотами: аллель G — 62%, минорный аллель C — 38%; генотипы GG, GC, CC — 37,4, 49,3, 13,3% соответственно [28]. Наличие мутантного аллеля *BclI* (*rs41423247*) ГР ассоциировано с относительной гиперчувствительностью к ГК.

В одной из ранних работ J. Weaver и соавт. [29] показали ассоциацию между наличием *BclI* (*rs41423247*) и гомеостазом глюкозы. В исследование были включены 56 женщин с ожирением (средний индекс массы тела (ИМТ) 42 (34–59) кг/м<sup>2</sup>) и 43 здоровые женщины. Среди гомозигот по мутантному аллелю с ожирением наблюдались значительное повышение концентрации инсулина натощак и повышенный индекс инсулинорезистентности (НОМА) по сравнению с группой, гомозиготной по нормальному аллелю, и гетерозиготами. Авторами была выдвинута одна из первых гипотез о том, что наличие изменений в гене *NR3C1* ГР может непосредственно влиять на экспрессию генов ГК-рецепторов или быть связано с модуляцией транскрипционной активности генов, кодирующих белки, ответственные за поддержание гомеостаза глюкозы.

Другие исследования, проведенные с 2000 г., выявили связь между описанным вариантом и метаболическими нарушениями, встречающимися при применении ГК [30, 31]. На основании полученных данных можно утверждать, что не только гомозиготы по мутантному аллелю, но и гетерозиготы имели метаболические изменения, эффект являлся аллель-зависимым. В ходе 12-летнего наблюдения в исследовании, проведенном A. Tremblay и соавт. [32], продемонстрировано, что гетерозиготы по полиморфизму *BclI* (*rs41423247*) имеют повышенную склонность к накоплению жировой ткани по сравнению с гомозиготами по обоим аллелям. Данные двух голландских когортных исследований (Hoorn и CODAM) C. Geelen и соавт. [33] показали, что гомозиготы по мутантному аллелю имеют значительно больший процент жировой массы тела, ИМТ и более выраженную инсулинорезистентность. К аналогичному выводу привели результаты обследования детей, страдающих ожирением. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, позволяющая проводить более точные исследования, чем антропометрия, показала, что гомозиготы по мутантному аллелю имели повышенную жировую массу тела [34]. Среди педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом также выявлено, что у носителей полиморфного локуса *BclI* (*rs41423247*) с большей вероятностью разовьются признаки синдрома гиперкортицизма (например, ожирение, гипертония, диабет) и депрессия во время системной терапии ГК [35]. Приведенные факты могут подтвердить гипотезу о том, что полиморфный вариант *BclI* (*rs41423247*) ассоциирован с негативными метаболическими последствиями.

В недавнем исследовании показано, что беременные женщины, гомозиготы по полиморфному варианту *BclI*

(*rs41423247*), имели больший риск развития гипергликемии [36]. Возможным объяснением данного факта может стать то, что сама беременность является состоянием, характеризующимся инсулинорезистентностью как механизмом адаптации. Наличие полиморфного варианта *BclI* (*rs41423247*), вероятно, приводило к чрезмерному усилению изменений, что ассоциировалось с гипергликемией. Клиническое значение определения данного ОНП гена ГР может состоять в выявлении подгрупп пациентов из группы риска метаболических нарушений, которые в наибольшей степени выиграют от разработки персонализированного подхода с более частым лабораторным контролем, рекомендациями по физической нагрузке.

С проявлениями относительной гиперчувствительности к ГК также связывают один из наиболее часто описываемых полиморфных вариантов гена ГР *NR3C1* — *N363S* (*rs56149945*). Он приводит к транзитивной мутации во 2 экзоне гена *NR3C1* 1220 нуклеотида (замена аденина на гуанин) и как следствие — к замене в кодоне 363 аспарагина на серин в полипептидной цепи рецептора ГР. Частота аллельных вариантов по локусу *N363S* (*rs56149945*) в европейской популяции оценивается как аллель T 98,2%, аллель C 1,8%; генотипы TT — 96,4%, CT — 3,6% [37].

Ассоциация между полиморфным вариантом *N363S* (*rs56149945*) гена *NR3C1* и избыточной массой тела была показана еще N. Huizenga и соавт. [38]. Гетерозиготные носители имели более высокий ИМТ. Авторы показали, что полиморфный вариант *N363S* (*rs56149945*) ассоциирован с повышенной чувствительностью ГР *in vivo*. Уровни глюкозы натощак перед введением дексаметазона были одинаковыми в группе гетерозигот *N363S* (*rs56149945*) и в группе, не имеющей данной мутации, но после введения 1 мг дексаметазона уровень инсулина в плазме значительно увеличился среди пациентов гетерозигот. Предполагалось, что низкие дозы стероидов вызывают рост секреции инсулина для поддержания нормального уровня гликемии. Это дополнительно указывает на то, что носители полиморфного варианта *N363S* (*rs56149945*) более чувствительны к ГК.

Еще одно исследование, проведенное командой A. Di Blasio's [39], подтвердило ассоциацию между ожирением и полиморфным локусом *N363S* (*rs56149945*). Были обследованы пациенты с ожирением (средний ИМТ 45,9±0,9 кг/м<sup>2</sup>) и пациенты с нормальной массой тела. Гетерозиготный вариант *N363S* (*rs56149945*) встречался чаще среди пациентов с ожирением. Гетерозиготные по данной мутации женщины с ожирением имели значительно больший ИМТ, чем гомозиготы по нормальному аллелю. Среди мужчин значимых различий выявлено не было. Обладатели обоих полиморфных вариантов *BclI* (*rs41423247*) и *N363S* (*rs56149945*) имели большие АД систолическое и диастолическое, а также хуже липидный профиль. На основе своих наблюдений A. Di Blasio и соавт. пытались объяснить патофизиологическую роль *N363S* (*rs56149945*) в развитии ожирения, предполагая, что повышенная чувствительность носителей этого генетического варианта к ГК может приводить к повышенной секреции инсулина в ответ на гормональный стимул, которая теоретически может лежать в основе усиленного липогенеза и возможного последующего увеличения массы тела.

Связь между полиморфным вариантом *N363S* (*rs56149945*) и увеличенной массой тела была поставлена под сомнение R. Rosmond и соавт. [40] и M. Dobson и соавт. [41]. Ученые не выявили взаимосвязи между наличием мутантного аллеля и увеличением массы тела. Однако M. Dobson и соавт. подтвердили более высокие значения отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) среди мужчин гетерозигот.

В 2006 г. A. Marti и соавт. [42] опубликовали метаанализ влияния полиморфного локуса *N363S* (*rs56149945*) на ожирение. В него были включены исследования, проведенные среди населения Испании и Германии, предпринята попытка обобщить данные из ранее опубликованных 12 исследований. Общее количество испытуемых составило 5909 человек из разных стран мира. В связи с большой гетерогенностью популяции по массе тела выделено 4 исследования, куда вошли пациенты с ИМТ менее 27 кг/м<sup>2</sup>. Анализ этой подгруппы показал, что носители мутантного аллеля в выделенной подгруппе имели статистически значимо больший ИМТ при сравнении с гомозиготами по нормальному аллелю. Однако достоверных данных, подтверждающих ассоциацию *N363S* (*rs56149945*) с риском ожирения и величиной ИМТ, в итоге получено тоже не было.

Тем не менее в последние годы проведены крупные популяционные исследования, подтверждающие взаимосвязь полиморфных вариантов гена *GP* с метаболическими изменениями. В работу группы голландских врачей M. Savas и соавт. [43] включены более 10 тысяч человек. Большая часть пациентов получали ГК топически (ингаляционно, интраназально, на кожу), однако были включены и пациенты с системной ГК-терапией. Вероятность развития метаболического синдрома была выше в группе ГК с неизмененным генотипом *GP* в 1,64 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–2,55;  $p=0,027$ ) и 1,43 раза (95% ДИ 1,08–1,91;  $p=0,013$ ) в группе с гиперчувствительными вариантами гена *GP* (*BclI* (*rs41423247*), *N363S* (*rs56149945*)) по сравнению с пациентами, не получающими ГК. При этом значимой разницы у пациентов с системной ГК-терапией не было выявлено. Такую находку, вероятно, можно объяснить ограниченной выборкой пациентов с системной терапией. ОТ, в свою очередь, была увеличена во всех группах, получающих ГК, вне зависимости от наличия измененных вариантов гена *GP*. Была отмечена тенденция к увеличению ОТ в группе с гиперчувствительными генотипами *GP* (резистентный генотип *GP* (*ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*), *A3669G* (*rs6198*)) +2,34 см [95% ДИ 0,10–4,59],  $p=0,040$ ; гомозиготы по нормальному аллелю +3,80 см [95% ДИ 1,62–5,97],  $p<0,001$ ; гиперчувствительный генотип *GP* (*BclI* (*rs41423247*), *N363S* (*rs56149945*)) +4,72 см [95% ДИ 3,34–6,11],  $p<0,001$ )).

V. Wester и соавт. [44] в популяционном исследовании с участием более 12 тысяч человек также показали, что *N363S* (*rs56149945*) ассоциирован с увеличением частоты метаболического синдрома, но только у более молодых мужчин (средний возраст 47 лет или ниже; ОШ 1,77;  $p=0,005$ ) и у людей с низким уровнем образования (ОШ 1,48;  $P=0,039$ ). Таким образом, выявлены данные, свидетельствующие о связи полиморфных локусов гена *GP* *NR3C1* с относительной гиперчувствительностью к ГК и метаболическими нарушениями, но существуют

и факты, противоречащие этому. В связи с чем большее количество исследований поможет оценить фенотипы данных полиморфизмов и уточнить их роль в формировании кардиометаболических рисков.

#### ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА *NR3C1*, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ

Полиморфный вариант гена *GP* *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*) ассоциирован с относительной резистентностью к ГК. Данные изменения вызваны двумя связанными точечными мутациями в соседних нуклеотидах. Первая нуклеотидная замена в 198 положении является синонимичной и не изменяет кодируемую 22 кодоном аминокислоту (глутаминовая кислота). Другая мутация приводит к замене аргинина на лизин в 23 кодоне полипептидной цепи рецептора. В европейской популяции частота аллелей составляет: С — 97%, Т — 3%, а генотипов: СС — 94%, СТ — 6 [45].

Исследования *in vivo* показали, что носители полиморфизма *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*), в отличие от широко описанного *N363S* (*rs56149945*), имеют благоприятный метаболический профиль, вероятно, из-за их сниженной чувствительности к влиянию ГК. В исследовании E. van Rossum и соавт. [46], проведенном с участием 202 пожилых людей, было идентифицировано 18 гетерозигот (8,9%). Дважды проводился супрессивный тест с дексаметазоном, дозы составляли 0,25 мг и 1 мг. Цель исследования состояла в том, чтобы сравнить концентрации кортизола и инсулина в плазме у носителей описанного полиморфного варианта и людей без мутантного аллеля. После введения 1 мг дексаметазона в группе носителей *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*) наблюдались повышенные уровни кортизола в плазме. Более того, у носителей данного полиморфизма были ниже концентрации инсулина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) во время голодания. Наличие мутации было ассоциировано со снижением концентрации инсулина и глюкозы крови до и после супрессивного теста с 1 мг дексаметазона. Таким образом, предположено, что носители мутантного аллеля *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*) более устойчивы к влиянию ГК и чувствительны к инсулину, что отражается в виде более благоприятного метаболического профиля.

E. Van Rossum и соавт. [47] также предприняли попытку проанализировать действие ГК на перераспределение жировой ткани, а также мышечную силу с учетом наличия *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*) среди молодых людей в возрасте 13–36 лет. Этот эффект гормонов коры надпочечников играет важную роль в липидном обмене и напрямую связан с чувствительностью к инсулину, развитием потенциальных нарушений гомеостаза глюкозы и, как следствие, сильно влияет на общий сердечно-сосудистый риск. Авторы в течение 23 лет наблюдали за участниками исследования, чтобы сравнить антропометрические параметры носителей описанного полиморфного варианта гена *GP* с людьми без мутантного аллеля. Процент носителей *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*) был аналогичен таковому из предыдущего исследования и достигал 8%. Было показано, что носители были выше ростом, имели большую безжировую массу тела, большую ОБ и большую мышечную силу. Среди женщин наблюдался более



низкий показатель отношения ОТ к ОБ. Разницы в ИМТ или жировой массе при этом замечено в обеих группах не было.

Наблюдения датских ученых показывают, что полиморфный вариант *ER23/22EK* (*rs6189/rs6190*) может быть ассоциирован с продолжительностью жизни [48]. Исследование, включившее группу мужчин в возрасте  $77,8 \pm 3,6$  года, показало, что среди лиц без полиморфного варианта *ER23/22EK* (*rs6189/rs6190*) за 4-летний период наблюдения процент смертей составил 19,2%, в то время как в группе носителей мутации период наблюдения пережили все. У пациентов с полиморфным вариантом *ER23/22EK* (*rs6189/rs6190*) наблюдались более низкие уровни С-реактивного белка, общего холестерина и ЛПНП, что обуславливало лучший сердечно-сосудистый профиль. Важно подчеркнуть у них более высокий процент безжировой массы тела, который связан с большей чувствительностью к инсулину и является важным фактором снижения общего сердечно-сосудистого риска. Описанные отличия в совокупности, вероятно, могли повлиять на большую продолжительность жизни.

В 2006 г. M. Kuningas и соавт. [49] опубликовали несколько противоречивые данные — результаты исследования влияния полиморфных вариантов гена ГР на общий сердечно-сосудистый риск в группе людей старше 85 лет. Носители мутаций *ER23/22EK* (*rs6189/rs6190*) имели более высокие уровни HbA1c. Кроме того, у этих пациентов был выявлен повышенный уровень С-реактивного белка. Тем не менее ассоциации с сердечно-сосудистым риском или смертностью ни в одной из групп не было обнаружено.

Иные данные были получены среди детской популяции. Голландские авторы [50] на основе 19-летнего наблюдения за группой недоношенных детей, рожденных до 32-й недели, показали, что наличие полиморфного аллеля связано с более низкой концентрацией инсулина натощак и более низкими значениями индикаторов инсулинорезистентности. Также было выявлено, что у носителей мутаций *ER23/22EK* (*rs6189/rs6190*) наблюдался дефицит роста в возрасте до одного года, однако их конечный рост был аналогичен среднему росту населения. В это время в группе недоношенных детей без *ER23/22EK* (*rs6189/rs6190*) конечный рост был в среднем на половину стандартного отклонения меньше. Как равенство роста, так и более низкие уровни инсулина, по-видимому, подтверждают гипотезу об относительной резистентности носителей *ER23/22EK* (*rs6189/rs6190*) к эффектам ГК и большей чувствительности к инсулину.

Защитная роль полиморфного локуса *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*) также наблюдалась группой венгерских ученых R. Bertalan и соавт. [51]. Среди женщин, гетерозиготных носителей данного полиморфного варианта, отмечена меньшая прибавка в весе во время неосложненной беременности. Тем не менее остается открытым вопрос о влиянии пола на фенотипические проявления различных вариантов гена ГР. Зачастую это связано с недостаточным объемом выборки и отсутствием разделения носителей ОНП по полу. Для оценки вклада половой принадлежности необходимо больше исследований с более строгим дизайном.

Полиморфный вариант гена *NR3C1* ГР  $\beta$  (*A3669G* или *rs6198*) также ассоциирован с относительной резистент-

ностью к ГК. Он связан с заменой А на G в 3'-UTR конце экзона 9. Для европейской популяции наблюдается следующая частота аллелей: Т — 82,6%, С — 17,4%. Генотипическая структура представляет собой соотношение: ТТ — 69,2%, СТ — 26,8%, СС — 4% [52].

Наличие полиморфного аллеля также ассоциировано с более благоприятным метаболическим профилем и связано со снижением риска ожирения у женщин, снижением уровня общего холестерина и повышением уровня холестерина ЛПВП [53]. В ранее упомянутом исследовании M. Savas et al. [43] отмечают отсутствие или минимально выраженные побочные эффекты применения ГК в группе носителей резистентных полиморфных вариантов, в том числе *A3669G* (*rs6198*).

Известно, что мышечная ткань участвует в утилизации глюкозы и играет роль в развитии метаболических нарушений. ГК могут негативно влиять на мышцы, вызывая стероидную миопатию. Коллективом немецких ученых в недавнем исследовании у пациентов с эндогенным синдромом гиперкортицизма была оценена связь полиморфных вариантов гена ГР с состоянием мышечной ткани [54]. Среди пациентов с активным заболеванием носители полиморфного аллеля *A3669G* (*rs6198*) имели большую мышечную силу по сравнению с гомозиготами по нормальному аллелю ( $p=0,006$  для доминантной и  $p=0,021$  для недоминантной руки соответственно). В связи с чем можно предположить, что обладатели неизмененного генотипа *AA3669* более восприимчивы к избытку ГК, чем носители мутантного аллеля, которые защищены относительной резистентностью к ГК от развития миопатии. Среди мужчин — гомозигот по референсному аллелю *ER22/23EK* (*rs6189/rs6190*) была отмечена меньшая мышечная сила относительно пациентов с полиморфным аллелем ( $p=0,049$  для доминантной руки;  $p=0,027$  для недоминантной руки). Полученные данные могут дать объяснение различиям между пациентами при развитии ГК-индуцированной миопатии. Что получает особое значение, учитывая факт корреляции низкой мышечной силы с более высокой смертностью и низким качеством жизни [55].

Мышечная масса, дислипидемия, атеросклероз и другие метаболические процессы в совокупности влияют на гемодинамику. Наличие полиморфного варианта *A3669G* (*rs6198*) и изменение артериального давления были отмечены в недавнем исследовании у пациентов с синдромом или болезнью Кушинга, находящихся в длительной ремиссии [56]. Так, у носителей данного варианта гена ГР отмечали более высокий уровень систолического АД и более низкие уровни резистина. Однако полученные данные следует интерпретировать с осторожностью в связи с небольшой выборкой и фактом того, что после лечения часть пациентов получали препараты ГК по поводу развившегося гипокортицизма.

Одним из аспектов, играющих роль в метаболических нарушениях, также являются пищевые привычки и ментальный статус. Было показано, что у пациентов, имеющих аллель *3669G* (*rs6198*), отмечены более низкие уровни употребления сахара и общей энергетической ценности пищи, а также более высокая чувствительность к инсулину и меньшая тревожность [57]. Эти данные получены среди детей и подростков от 10 до 17 лет, которые находились под наблюдением в течение 5 лет.

Полученные результаты подчеркивают, что эта генетическая вариация в гене ГР связана со снижением чувствительности к ГК, что на когнитивном и поведенческом уровнях приводит к изменению характера потребления пищи и реакций на эмоциональный стресс. Этот генетический вариант может сыграть важную роль в снижении риска метаболических и психиатрических заболеваний.

Описанные полиморфные варианты гена *NR3C1* не единственные — есть и другие изменения гена ГР, которые сопровождаются относительной резистентностью или гиперчувствительностью к ГК и ассоциированы с изменением риска ССЗ, включая *TthIII*, *D401H*, *A714Q*, *F737L*, *F774S*, *V575G*, *D641V* и *G679S* [53]. Тем не менее их значение и фенотипы продолжают изучаться.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГК часто назначаются при различных состояниях, однако их терапевтическая эффективность ограничивается нежелательными побочными явлениями. При этом часть эффектов ГК реализуется через ядерный рецептор. Насколько известно на настоящий момент, полиморфные варианты гена ГР *NR3C1* ассоциированы с интенсивностью проявлений гиперкортицизма, обуславливая наблюдаемое разнообразие чувствительности к эндо- и экзогенным ГК, вариативность метаболических нарушений. Синдром гиперкортицизма является констелляцией, увеличивающей вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий. В связи с чем изучение

вариаций гена ГР может помочь в раннем выявлении кардиометаболических нарушений, ССЗ и их прогнозировании.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Бровкина С.С. — существенный вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Джериева И.С. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Волкова Н.И. — существенный вклад в дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шкурят Т.П. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Гончарова З.А. — существенный вклад в дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Машкина Е.В. — существенный вклад в дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Решетников И.Б. — интерпретация результатов, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения [интернет]. [World Health Organization] [доступ от 21.04.2022]. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>. Ссылка активна на 10.01.2023.
2. Walker LE, Poltavskiy E, Janak JC, et al. US Military Service and Racial/Ethnic Differences in Cardiovascular Disease: An Analysis of the 2011–2016 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Ethn Dis*. 2019;29(3):451–462. doi: <https://doi.org/10.18865/ed.29.3.451>
3. Rice J, White A, Scarpatti L, et al. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. 2017;39(11):2216–2229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>
4. Sato A, Peacock M, Bellido T. Glucocorticoid Excess in Bone and Muscle. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2018;16(1):33–47. doi: <https://doi.org/10.1007/s12018-018-9242-3>
5. StatPearls [Internet]. Surmachevska N, Tiwari V. Corticosteroid Induced Myopathy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557731/>
6. Walker LE, Poltavskiy E, Janak JC, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
7. Haran M, Schattner A, Kozak N, et al. Acute steroid myopathy: a highly overlooked entity. *QJM An Int J Med*. 2018;111(5):307–311. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy031>
8. Lopez P, Nepal P, Akinlonu A, et al. Low Skeletal Muscle Mass Independently Predicts Mortality in Patients with Chronic Heart Failure after an Acute Hospitalization. *Cardiology*. 2019;142(1):28–36. doi: <https://doi.org/10.1159/000496460>
9. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol*. 2020;34(4):1347–1372. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00840-y>
10. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J*. 2019;12(1):100007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2018.12.001>
11. Bénard-Larivière A, Pariente A, Pambrun E, et al. Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015905. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015905>
12. Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В., Ларина А.А. Патогенез и профилактика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза // Медицинский совет. — 2019. — №21. — С. 121–129. [Krasivina IG, Dolgova LN, Dolgov NV, Larina AA. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention. *Medical Council*. 2019;(21):126–134. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-126-134>
13. Varlamov E, Langlois F, Vila G, Fleseriu M. Management of endocrine disease: Cardiovascular risk assessment, thromboembolism, and infection prevention in Cushing's syndrome: a practical approach. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(5):R207–R224. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-20-1309>
14. Rosmond R, Holm G. A 5-year follow-up study of 3 polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene in relation to obesity, hypertension, and diabetes. *J Cardiometa Syndr*. 2008;3(3):132–135. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1559-4572.2008.00008.x>
15. Motavalli R, Majidi T, Pourlak T, et al. The clinical significance of the glucocorticoid receptors: Genetics and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;(213):105952. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105952>
16. Nicolaides NC. The human glucocorticoid receptor beta: From molecular mechanisms to clinical implications. *Endocrinology*. 2022;163(11). doi: <https://doi.org/10.1210/endoqr/bqac150>
17. Lu N, Collins J, Grissom S, Cidlowski J. Selective regulation of bone cell apoptosis by translational isoforms of the glucocorticoid receptor. *Mol Cell Biol*. 2007;27(20):7143–7160. doi: <https://doi.org/10.1128/mcb.00253-07>

18. Kino T, Su YA, Chrousos GP. Human glucocorticoid receptor isoform  $\beta$ : recent understanding of its potential implications in physiology and pathophysiology. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(21):3435-3448. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0098-z>
19. Lewis-Tuffin LJ. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hgrbeta) and glucocorticoid resistance. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1069(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1351.001>
20. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative  $\beta$  isoform: A mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98(12):6865-6870. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.121455098>
21. Ramos-Ramírez P, Tliba O. Glucocorticoid receptor  $\beta$  (GR $\beta$ ): Beyond its dominant-negative function. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3649. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22073649>
22. Kino T, Manoli I, Kelkar S, et al. Glucocorticoid receptor (GR)  $\beta$  has intrinsic, GR $\alpha$ -independent transcriptional activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;381(4):671-675. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.110>
23. Hinds T, Peck B, Shek E, et al. Overexpression of glucocorticoid receptor  $\beta$  enhances myogenesis and reduces catabolic gene expression. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):232. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17020232>
24. DuBois D, Sukumaran S, Jusko W, Almon R. Evidence for a glucocorticoid receptor beta splice variant in the rat and its physiological regulation in liver. *Steroids.* 2013;78(2):312-320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.11.014>
25. Marino JS, Stechschulte LA, Stec DE, et al. Glucocorticoid Receptor  $\beta$  Induces Hepatic Steatosis by Augmenting Inflammation and Inhibition of the Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR)  $\alpha$ . *J Biol Chem.* 2016;291(50):25776-25788. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.752311>
26. Kino T. Single Nucleotide Variations of the human GR gene manifested as pathologic mutations or polymorphisms. *Endocrinology.* 2018;159(7):2506-2519. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-03254>
27. Lengton R, Iyer AM, Valk ES, et al. Variation in glucocorticoid sensitivity and the relation with obesity. *Obes Rev.* 2022;23(3). doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13401>
28. Ensembl.org [Internet]. rs41423247 (SNP) — Population genetics — Homo\_sapiens — Ensembl genome browser 106. [cited 2022 Apr 12]. Available from: [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:143398510-143399510;v=rs41423247;vdb=variation;vf=170723002](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:143398510-143399510;v=rs41423247;vdb=variation;vf=170723002)
29. Weaver J, Hitman G, Kopelman P. An association between a BclI restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women. *J Mol Endocrinol.* 1992;9(3):295-300. doi: <https://doi.org/10.1677/jme.0.0090295>
30. Rosmond R, Holm G. A 5-year follow-up study of 3 polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene in relation to obesity, hypertension, and diabetes. *J Cardiometa Syndr.* 2008;3(3):132-135. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1559-4572.2008.00008.x>
31. Giordano R, Marzotti S, Berardelli R, et al. BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased obesity, impaired glucose metabolism and dyslipidaemia in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(6):863-870. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04439.x>
32. Tremblay A, Bouchard L, Bouchard C, et al. Long-term adiposity changes are related to a glucocorticoid receptor polymorphism in young females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3141-3145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021521>
33. Geelen CC, van Greevenbroek MM, van Rossum EF, et al. Bcl I glucocorticoid receptor polymorphism is associated with greater body fatness: The hoorn and CODAM studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):E595-E599. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3442>
34. Barat P, Corcuff J, Tauber M, Moisan M. Associations of glucocorticoid receptor and corticosteroid-binding globulin gene polymorphisms on fat mass and fat mass distribution in prepubertal obese children. *J Physiol Biochem.* 2012;68(4):645-650. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-012-0176-9>
35. Kaymak CM, Karabulut HG, Yürür Kutlay N, et al. Association between N363S and BclI polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and glucocorticoid side effects during childhood acute lymphoblastic leukemia treatment. *Turkish J Hematol.* May 2017;151-158. doi: <https://doi.org/10.4274/tjh.2016.0253>
36. Zawiejska A, Bogacz A, Iciek R, et al. A 646C > G (rs41423247) polymorphism of the glucocorticoid receptor as a risk factor for hyperglycaemia diagnosed in pregnancy—data from an observational study. *Acta Diabetol.* 2022;59(2):259-267. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01799-3>
37. Ensembl.org [Internet]. rs56149945 (SNP) — Population genetics — Homo\_sapiens — Ensembl genome browser 106. [cited 2022 Apr 12]. Available from: [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:143399252-143400252;v=rs56149945;vdb=variation;vf=170863546](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:143399252-143400252;v=rs56149945;vdb=variation;vf=170863546)
38. Huizenga N. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):144-151. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.83.1.144>
39. Di Blasio A, Van Rossum E, Maestrini S, et al. The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(1):68-74. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01798.x>
40. Rosmond R. Tsp509I polymorphism in exon 2 of the glucocorticoid receptor gene in relation to obesity and cortisol secretion: cohort study. *BMJ.* 2001;322(7287):652-653. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7287.652>
41. Dobson M. The N363S Polymorphism of the glucocorticoid receptor: potential contribution to central obesity in men and lack of association with other risk factors for coronary heart disease and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):2270-2274. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.86.5.2270>
42. Marti A, Ochoa MC, Sánchez-Villegas A, et al. Meta-analysis on the effect of the N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor gene (GRL) on human obesity. *BMC Med Genet.* 2006;7(1):50. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-7-50>
43. Savas M, Wester V, van der Voorn B, et al. Anthropometrics and metabolic syndrome in relation to glucocorticoid receptor polymorphisms in corticosteroid users. *Neuroendocrinology.* 2020;111(11):1121-1129. doi: <https://doi.org/10.1159/000513703>
44. Wester V, Koper J, van den Akker E, et al. Glucocorticoid receptor haplotype and metabolic syndrome: the Lifelines cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(6):645-651. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-16-0534>
45. Ensembl.org [Internet]. rs6189 (SNP) — Population genetics — Homo\_sapiens — Ensembl genome browser 106. [cited 2022 Apr 12]. Available from: [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:143400274-143401274;v=rs6189;vdb=variation;vf=164781486](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:143400274-143401274;v=rs6189;vdb=variation;vf=164781486)
46. van Rossum E, Koper J, Huizenga N, et al. A Polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes.* 2002;51(10):3128-3134. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.3128>
47. van Rossum E, Voorhoeve P, te Velde S, et al. The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with a beneficial body composition and muscle strength in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4004-4009. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031422>
48. van Rossum E, Feelders R, van den Beld A, et al. Association of the ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene with survival and C-reactive protein levels in elderly men. *Am J Med.* 2004;117(3):158-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.01.027>
49. Kuningas M, Mooijaart S, Slagboom P, et al. Genetic variants in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and cardiovascular disease risk. The Leiden 85-plus study. *Biogerontology.* 2006;7(4):231-238. doi: <https://doi.org/10.1007/s10522-006-9021-2>
50. Finken M, Meulenbelt I, Dekker F, et al. The 23K variant of the r23k polymorphism in the glucocorticoid receptor gene protects against postnatal growth failure and insulin resistance after preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4777-4782. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1290>
51. Bertalan R, Patócs A, Boyle B, et al. The protective effect of the ER22/23EK polymorphism against an excessive weight gain during pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(6):379-382. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590902730762>



52. Ensembl.org [Internet]. rs6198 (SNP) — Population genetics — Homo\_sapiens — Ensembl genome browser 106. [cited 2022 Apr 12]. Available from: [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:143277556-143278556;v=rs6198;vdb=variation;vf=164781912](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:143277556-143278556;v=rs6198;vdb=variation;vf=164781912)
53. Liu B, Zhang T, Knight J, Goodwin J. The Glucocorticoid Receptor in Cardiovascular Health and Disease. *Cells*. 2019;8(10):1227. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8101227>
54. Müller L, Kienitz T, Deutschbein T, et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms influence muscle strength in cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;105(1):305-313. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz052>
55. Volaklis K, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2015;26(5):303-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijim.2015.04.013>
56. Roerink S, Wagenmakers M, Smit J, et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms modulate cardiometabolic risk factors in patients in long-term remission of Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2016;53(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0883-z>
57. Rodrigues DM, Reis RS, Dalle Molle R, et al. Decreased comfort food intake and allostatic load in adolescents carrying the A3669G variant of the glucocorticoid receptor gene. *Appetite*. 2017;116(6):21-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.04.004>

Рукопись получена: 05.08.2022. Одобрена к публикации: 09.11.2022. Опубликовано online: 28.02.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Бровкина Снежана Сергеевна [Snezhana S. Brovkina, MD]**; адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29 [address: 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2486-5223>; SPIN-код: 3059-0330-код; e-mail: [snegka12345@ya.ru](mailto:snegka12345@ya.ru)

**Джериева Ирина Саркисовна**, д.м.н., доцент [Irina S. Dzherieva, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3002-9595>; SPIN-код: 1359-1819; e-mail: [dgerieva@yandex.ru](mailto:dgerieva@yandex.ru)

**Волкова Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор [Natalya I. Volkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; SPIN-код: 3146-8337; e-mail: [n\\_i\\_volkova@mail.ru](mailto:n_i_volkova@mail.ru)

**Шкурат Татьяна Павловна**, д.б.н., профессор [Tatiana P. Shkurat, Doctor of Biology, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>; SPIN-код: 5620-2091; e-mail: [tshkurat@yandex.ru](mailto:tshkurat@yandex.ru)

**Гончарова Зоя Александровна**, д.м.н., профессор [Zoya A. Goncharova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>; SPIN-код: 1422-4904; e-mail: [centrms@mail.ru](mailto:centrms@mail.ru)

**Машкина Елена Владимировна**, д.б.н., доцент [Elena V. Mashkina, Doctor of Biology, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4424-9508>; SPIN-код: 3010-1500; e-mail: [lenmash@mail.ru](mailto:lenmash@mail.ru)

**Решетников Игорь Борисович** [Igor B. Reshetnikov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-322X>; SPIN-код: 4320-2716; e-mail: [Reshetnikov\\_ib@rostgmu.ru](mailto:Reshetnikov_ib@rostgmu.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Бровкина С.С., Джериева И.С., Волкова Н.И., Шкурат Т.П., Гончарова З.А., Машкина Е.В., Решетников И.Б. Ассоциация структуры глюкокортикоидного рецептора и полиморфных вариантов гена *NR3C1* с метаболическими нарушениями // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 50-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13160>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Brovkina SS, Dzherieva IS, Volkova NI, Shkurat TP, Goncharova ZA, Mashkina EV, Reshetnikov IB. Association of the structure of the glucocorticoid receptor and single nucleotide NR3C1 gene polymorphisms with metabolic disorders. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):50-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13160>

## ИНИЦИАЦИЯ ПУБЕРТАТА ГОНАДОТРОПИНАМИ У МАЛЬЧИКОВ С ВРОЖДЕННЫМ ИЗОЛИРОВАННЫМ ГИПОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ



© К.Д. Кокорева\*, И.С. Чугунов, М.А. Карева, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Терапия гонадотропинами у мальчиков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом в сравнении с препаратами тестостерона позволяет добиться увеличения объема яичек и индуцировать сперматогенез. Однако сложность титрации дозы, неполный ответ на терапию, особенно при врожденных формах заболевания, отсутствие общепринятых протоколов ведения не позволяют широко использовать данный метод терапии в отношении индукции пубертата у подростков с синдромом Кальмана или нормоосмическим вариантом гипогонадотропного гипогонадизма.

**ЦЕЛЬ.** Оценка эффективности комбинированной гормональной заместительной терапии препаратами хорионического гонадотропина (ХГ) и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) в отношении индукции пубертата у подростков с врожденным изолированным нормоосмическим гипогонадотропным гипогонадизмом и синдромом Кальмана.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Одноцентровое проспективное открытое неконтролируемое исследование. В течение 12 мес мальчики с гипогонадотропным гипогонадизмом получали заместительную терапию гонадотропинами: исходные дозы препаратов ХГ составили 500 МЕ в неделю, рФСГ — 37,5 МЕ в неделю, через 6 мес терапии дозы препаратов были двукратно увеличены. У всех пациентов оценивались антропометрические данные, динамика полового развития, объем тестикул, уровни тестостерона, ингибина В, антимюллерова гормона (АМГ) до инициации пубертата и через 2, 6 и 12 мес терапии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование были включены 8 подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом, медиана возраста перед началом терапии составила 15,7 года [15,33; 16,41]. Через 12 мес лечения гонадотропинами у 7 из 8 пациентов отмечались изменения со стороны мошонки и полового члена до стадии G2–3. На фоне лечения отмечалось увеличение медианы уровня тестостерона с 0,44 [0,34; 0,62] до 4,39 нмоль/л [0,88; 10,51] ( $p=0,012$ ), снижение уровня АМГ с 35,70 [18,00; 59,00] до 14,41 нг/мл [11,60; 16,65] ( $p=0,017$ ). Объем тестикул и уровень ингибина В статистически значимо не изменились.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Терапия гонадотропинами является эффективным методом инициации пубертата у подростков с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом, позволяющим добиться не только андрогенизации, но и созревания клеток Сертоли.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденный гипогонадотропный гипогонадизм; синдром Кальмана; комбинированная заместительная гормональная терапия; хорионический гонадотропин; рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон.

## PUBERTY INDUCTION IN BOYS WITH CONGENITAL ISOLATED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

© Kristina D. Kokoreva\*, Igor S. Chugunov, Mariya A. Kareva, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Gonadotropin therapy in boys with congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism helps to increase testes volume and induce spermatogenesis in comparison with testosterone therapy. However, difficulties with dose titration, partial therapy success, absence of generally accepted regimen protocols don't allow to use this therapy in order to induce puberty in adolescents with Kallmann syndrome or normosmic hypogonadotropic hypogonadism.

**AIM:** To assess the effectiveness of combination hormonal replacement therapy via human chorionic gonadotropin and recombinant follicle stimulation hormone in adolescents with congenital isolated normosmic hypogonadotropic hypogonadism and with Kallmann syndrome

**MATERIALS AND METHODS:** This is an open single-center prospective non-controlled study. Boys with hypogonadotropic hypogonadism were receiving hormonal replacement therapy for 12 months. Initial dose of human chorionic gonadotropin was 500 IU per week. Initial dose of recombinant follicle stimulation hormone was 37.5 IU per week. Doses were doubled in 6 months. Anthropometric data, Tanner stage, testes volumes, inhibin B and anti-Mullerian hormone (AMH) levels were evaluated in all the patients before the treatment, after 6 and 12 months of the therapy.

**RESULTS:** 8 boys with hypogonadotropic hypogonadism were included into the study. Median age before therapy initiation was 15.7 years [15.33; 16.41]. In 12 months after the therapy initiation puberty development, testosterone increase from 0.44 [0.34; 0.62] to 4.39 [0.88; 10.51] nmol/l ( $p=0.012$ ), AMH decrease from 35.70 [18.00; 59.00] to 14.41 [11.60; 16.65] ng/ml were noted in all the patients ( $p=0.017$ ). Testes volumes increase and inhibin B level increase were not statistically significant.



**CONCLUSION:** Gonadotropin therapy is effective in order to puberty initiation in adolescents with congenital hypogonadotropic hypogonadism. It helps to achieve not only androgenization, but also to Sertoli cells maturation.

**KEYWORDS:** congenital hypogonadotropic hypogonadism; Kallmann syndrome; combination hormonal replacement therapy; human chorionic gonadotropin; recombinant follicle stimulation hormone.

## ОБОСНОВАНИЕ

Гипогонадотропный гипогонадизм представляет собой гетерогенную группу заболеваний, ассоциированных с нарушением секреции и действия гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гонадотропинов при сохранной функции гонад. Приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм встречается чаще и развивается у детей при объемных образованиях хиазмально-селлярной области (краниофарингиомы, глиомы, аденомы гипофиза и др.). Врожденные формы заболевания встречаются редко (от 1:10 000 до 1:30 000 новорожденных мальчиков и до 1:120 000 среди девочек), а их развитие ассоциировано с вариантами замены в более чем 40 генах [1]. В большинстве случаев врожденный гипогонадотропный гипогонадизм наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако описаны аутосомно-рецессивный и X-сцепленный типы наследования, олиогенный характер имеют до 20% случаев заболевания.

В настоящее время у взрослых пациентов с гипогонадотропными формами гипогонадизма лишь в половине случаев удается добиться фертильности, в основном это касается пациентов с приобретенными формами гипогонадизма. Традиционно для лечения гипогонадизма у мальчиков, как первичного, так и вторичного, используются препараты тестостерона. Данная терапия позволяет добиться необходимой андрогенизации пациентов, но объем гонад остается допубертатным, и созревания сперматогенного эпителия не происходит [2].

Альтернативным методом индукции пубертата у подростков является применение препаратов хорионического гонадотропина человека (ХГч) и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ). Раннее применение препаратов рФСГ позволяет добиться дифференциации клеток Сертоли и увеличения объема яичек в пубертате [3, 4]. Созревание сперматогенного эпителия под действием препаратов гонадотропинов в подростковом возрасте повышает вероятность фертильности во взрослом возрасте [5].

Под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ) или гомологичного ему по механизму действия ХГч внутритестикулярная концентрация тестостерона, синтезируемого клетками Лейдига, повышается до 40 раз, значимо превышая концентрацию тестостерона в крови. Паракринное влияние тестостерона совместно с ФСГ на клетки Сертоли стимулирует их созревание, о чем косвенно можно судить по увеличению объема гонад и изменению уровня АМГ, в то время как введение тестостерона извне не позволяет добиться повышения внутритестикулярной концентрации тестостерона [6, 7].

Несмотря на вышеперечисленные преимущества терапии гонадотропинами, такая терапия имеет свои ограничения: большая кратность введения препара-

тов, сложность титрации дозы, неполный ответ на терапию, особенно при врожденных формах заболевания [8]. До настоящего времени не определены дозы и режим введения ХГч и рФСГ, являющиеся оптимальными для инициации заместительной терапии у мальчиков-подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом [9, 10].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности комбинированной гормональной заместительной терапии препаратами ХГч и рФСГ в отношении индукции пубертата у подростков с врожденным изолированным нормоосмическим гипогонадотропным гипогонадизмом и синдромом Кальмана.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Исследование проведено на базе Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Продолжительность исследования.** Исследование проводилось в рамках клинического исследования «Апробация метода инициации пубертата с помощью гонадотропных препаратов у мальчиков с гипогонадотропным гипогонадизмом». Длительность исследования составила 12 мес.

### Изучаемые популяции (одна или несколько)

**Популяция:** 8 мальчиков с изолированным врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом. Диагноз гипогонадотропного гипогонадизма был установлен на основании задержки полового развития или ареста пубертата на срок более 1 года, низких базальных показателей ЛГ, тестостерона, низких стимулированных уровней ЛГ (менее 10 мМЕ/мл) на фоне пробы с аналогом гонадолиберина.

**Критерии включения:** возраст от 14 лет и старше, мужской пол, диагноз «изолированный врожденный гипогонадотропный гипогонадизм/синдром Кальмана», показатели костного возраста более 12 лет, подписание информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** множественный дефицит гормонов гипофиза, отказ от участия в исследовании.

**Критерии прекращения участия в исследовании:** возникновение клинически значимых, острых или обострение хронических заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболеваний крови.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Сплошной способ формирования выборки.



### Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное динамическое проспективное одновыборочное неконтролируемое исследование. Пациенты наблюдались в течение 1 года (визиты перед началом исследования, через 2, 6 и 12 мес исследования).

### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Все пациенты получали сочетанную терапию препаратами ХГЧ (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, ФГУП «Московский эндокринный завод») и рФСГ (ГОНАЛ-ф, ООО «Мерк», подкожные инъекции) в течение одного года: доза ХГЧ в течение первых 6 мес терапии составляла 500 МЕ 1 раз в неделю с дальнейшим увеличением до 1000 МЕ в неделю, доза рФСГ составляла 37,5 МЕ 1 раз в неделю с дальнейшим увеличением до 75 МЕ 1 раз в неделю.

### Методы

Протокол наблюдения включал проведение физикального обследования с антропометрией (оценивались рост, масса тела, сегменты тела). Инструментальная диагностика включала УЗИ органов мошонки перед началом терапии, через 2, 6 и 12 мес лечения, рентгенографию кистей рук с оценкой костного возраста перед началом лечения и по его окончании. Лабораторная диагностика включала исследование уровней тестостерона, ингибина В и АМГ перед началом лечения, через 2, 6 и 12 мес терапии.

При включении в исследование и на визитах через 6 и 12 мес от инициации терапии проводилась оценка физического развития, которая включала определение показателей роста, массы тела, индекса массы тела. Показатели роста и массы тела оценивались по перцентильным таблицам Cole T. и соавт. [11] для данного пола и возраста. Расчет показателей SDS роста, массы тела, индекса массы тела, сегментов тела производился с помощью компьютерной программы Auxology 1,0 b17 (Pfizer, США).

Для оценки полового развития использовалась классификация Таннера, объем яичек оценивался с помощью орхидометра Прадера.

Концентрации ЛГ, ФСГ перед началом терапии и тестостерона базально и на фоне лечения через 2, 6 и 12 мес оценивались методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического иммунохимического анализатора Vitros 3600 (Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, США).

Перед началом терапии всем пациентам была проведена проба с аналогом ГнРГ (бусерелин 300 мкг интраназально) с оценкой уровней ЛГ и ФСГ на 0, 60 и 240-й минутах теста.

Измерение уровня ингибина В (Inhibin B Gen II ELISA) и АМГ (AMH Gen II ELISA) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов компании Beckman Coulter (Beckman Coulter, Inc., США).

Оценка концентрации тестостерона на фоне лечения проводилась через 48 ч от инъекции препаратов ХГЧ и рФСГ. Все гормональные исследования осуществлялись в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Ультразвуковое исследование органов мошонки проводилось на ультразвуковом сканере (Voluson E8,

GE Healthcare, Австрия) с использованием линейного датчика с частотой 10–12 МГц. Объем тестикул рассчитывался, используя формулу объема эллипсоида:

$$0,52 \times d1 \times d2 \times d3,$$

где d1, d2, d3 — переднезадний, верхненижний размеры яичка и толщина. Исследование интратестикулярного кровотока проводилось методом цветной доплерографии.

Костный возраст оценивался путем проведения рентгенографии кистей рук и лучезапястных суставов в прямой проекции до начала терапии и через 12 мес терапии по стандартной методике, определение костного возраста проводилось по рентгенологическому атласу W. Greulich и S. Pyle.

Магнитно-резонансная томография головы проводилась на аппарате Magnetom Harmony (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,0 Тесла. Исследование проводилось в T1- и T2-взвешенных режимах по стандартной методике с оценкой состояния обонятельных луковиц.

Наличие аносмии оценивалось субъективно путем прямого опроса пациента.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России методом таргетного секвенирования следующего поколения (NGS) с применением авторской панели «Гипогонадотропный гипогонадизм» (технология Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), содержащей праймеры для мультиплексной ПЦР и секвенирования кодирующих последовательностей следующих 30 генов: *FGF17, FGF8, CHD7, TAC3, PROK2, DNMT3L, DUSP6, FGFR1, FLRT3, GNRH1, GNRHR, HS6ST1, IL17RD, INSL3, ANOS1, KISS1, KISS1R, LHB, NSMF, POLR3B, PROKR2, RBM28, SEMA3A, SPRY4, TACR3, WDR11, GREAT, NR0B1, POLR3A, MKRN3*. После анализа полученных данных проводилось подтверждение полученных мутаций методом Сэнгера на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Для определения цис- или транс-положения пар гетерозиготных мутаций использовались данные обследования родителей, графический анализ прочтений BAM-файлов, а также ТА-клонирование продуктов ПЦР с последующим секвенированием клонов методом Сэнгера. Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям.

### Статистический анализ

Для выявления статистически значимых различий между двумя зависимыми группами был использован критерий Вилкоксона. Уровень  $p < 0,05$  считался статистически значимым. Расчет производился с помощью статистического пакета Statistica 12 (StatSoft inc., США).

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Протокол № 18 от 11/10/2020).

### Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений зафиксировано не было.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 8 подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом, медиана возраста пациентов на начало терапии составила 15,68 года [15,33; 16,41].

По данным клинического осмотра перед началом терапии мальчики имели нормальные ростовые показатели: медиана SDS роста -0,56 [-1,74; -0,08], медиана SDS индекса массы тела составила 0,84 [-0,86; 1,48]. Диспропорция сегментов тела наблюдалась у половины пациентов — отмечалось увеличение нижнего сегмента тела относительно верхнего. Все пациенты имели стадию G1 полового созревания, стадия пубархе P1 отмечалась у 3 из 8, у остальных 5 пациентов отмечалась стадия лобкового оволосения P2. У 3 пациентов (у пациентов 1, 2 и 6) отмечался при рождении крипторхизм (у 1, 6 — двусторонний, у 2 — односторонний), у 3 (пациентов 3, 7 и 8) отмечалась микропения.

Все пациенты имели допубертатные базальные уровни гонадотропинов (уровень ЛГ у всех пациентов составил менее 0,22 Ед/л, ФСГ менее 0,66 Ед/л) и тестостерона (медиана 0,43 [0,34; 0,62] нмоль/л). По результатам пробы с аналогом ГнРГ медиана максимального подъема ЛГ составила 1,68 Ед/л [1,00; 2,13], а ФСГ — 3,39 Ед/л. Медианы показателей ингибина В и АМГ перед началом лечения составляли 46,3 [16,95; 79,95] пг/мл и 35,7 [18,00; 59,00] нг/мл соответственно, то есть показатели находились в низконормальном диапазоне. У троих пациентов отмечались высокие значения ингибина В (более 65 пг/мл), что на этапе включения в исследование могло бы быть интерпретировано, скорее, как проявление конституциональной задержки пубертата, однако низкий уровень ЛГ на пробе с аналогом ГнРГ свидетельствовал о наличии у этих пациентов гипогонадизма.

По данным рентгенографии кистей рук костный возраст у всех отставал от паспортного, медиана костного возраста составила 13,5 [13,25; 13,50] года.

Объем тестикул по данным УЗИ до включения в исследование составлял 0,85 [0,59; 0,95] мл и соответствовал допубертатным значениям у всех пациентов.

Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование. Вариантные замены в генах, входящих в молекулярно-генетическую панель, выявлены у 5 из 8 мальчиков: у 1 пациента выявлена мутация в гене *FGFR1*, у 1 — *FGF8*, у 1 — *WDR11*. У 2 пациентов были выявлены мутации в нескольких генах одновременно: в генах *GNRHR* и *FGFR1* и в генах *FGFR1* и *SPRY4* (табл. 1). Таким образом, олигогенное наследование подтверждено в 2 случаях из 8.

Жалобы на сниженное восприятие запахов предъявляли 5 пациентов, по данным МРТ головного мозга гипоплазия обонятельных луковиц наблюдалась у 4 из них (табл. 1). У одного пациента жалобы на anosмию не сопровождалась гипоплазией обонятельных луковиц по данным МРТ.

## Результаты лечения

Все пациенты получали лечение в течение 1 года: первые 6 мес препаратами ХГч (500 МЕ в неделю) в сочетании с рФСГ (37,5 МЕ в неделю), спустя 6 мес дозы обоих препаратов были увеличены в 2 раза.

Отклонений от проведения процедур протокола, серьезных нежелательных явлений, эпизодов тяжелых побочных и аллергических реакций на введение гонадотропных препаратов, внеплановых госпитализаций по экстренным показаниям, обострений сопутствующей патологии или острых состояний, потребовавших

**Таблица 1.** Результаты молекулярно-генетического исследования, некоторые фенотипические и базальные клиничко-лабораторные характеристики, МРТ-оценка гипоплазии обонятельных луковиц пациентов

| Пациент | Вариантные замены в генах, входящих в панель «гипогонадотропный гипогонадизм» | Аносмия | Гипоплазия обонятельных луковиц по данным МРТ | Фенотипические особенности | Тестостерон, нмоль/л | АМГ, нг/мл | Ингибин В, нг/мл | Средний объем гонад перед терапией, мл |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|----------------------------|----------------------|------------|------------------|----------------------------------------|
| 1 Д.А.  | Не выявлены                                                                   | Да      | Да                                            | Крипторхизм                | 0,4                  | 21,6       | 13,6             | 1,0                                    |
| 2 М.А.  | Не выявлены                                                                   | Да      | Да                                            | Крипторхизм                | 0,4                  | 13,4       | 10,0             | 1,2                                    |
| 3 А.И.  | <i>GNRHR</i> с.785G>A p.R262Q;<br><i>FGFR1</i> с.742G>A p.V248M               | Нет     | Нет                                           | Микропения                 | 0,6                  | 32,6       | 20,3             | 0,6                                    |
| 4 И.О.  | <i>FGF8</i> с.77C>T p.P26L                                                    | Нет     | Нет                                           | Норма                      | 0,6                  | 70,0       | 81,5             | 0,9                                    |
| 5 И.П.  | <i>FGFR1</i> с.296A>G:p.Y99C;<br><i>SPRY4</i> с.296A>G:p.Y99C                 | Да      | Нет                                           | Норма                      | 0,6                  | 14,4       | 78,4             | 0,9                                    |
| 6 В.Д.  | Не выявлены                                                                   | Нет     | Нет                                           | Крипторхизм                | 0,3                  | 38,8       | 40,7             | 0,5                                    |
| 7 В.С.  | <i>FGFR1</i> с.1097C>T:p.P366L                                                | Да      | Да                                            | Микропения                 | 0,4                  | 48,1       | 51,9             | 0,4                                    |
| 8 А.А.  | <i>WDR11</i> с.2932A>T p.K978X                                                | Да      | Да                                            | Микропения                 | 0,3                  | 70,0       | 81,5             | 0,9                                    |



Рисунок 1. Половое развитие до и через 12 месяцев лечения.

досрочного выбывания, в группе наблюдения не было зарегистрировано.

Медиана скорости роста составила 4,79 см в год [3,95; 6,55], медиана SDS скорости роста — 2,83 SD [2,08; 3,46]. При этом диспропорция сегментов тела до лечения отмечалась у 4 пациентов, а через 12 мес лечения — у 6 из 8 пациентов. У пациента 2 отмечалась наиболее выраженная диспропорция сегментов тела (SDS верхнего сегмента -2,67 SD, SDS нижнего сегмента 1,35 SD), при этом по данным молекулярно-генетического исследования изменений выявлено не было, но с рождения отмечался односторонний крипторхизм. Наименее выраженная диспропорция сегментов тела определялась у пациента 4 (SDS верхнего сегмента -1,64 SD, SDS нижнего сегмента 0,47 SD).

Значимой прогрессии костного возраста на фоне проводимого лечения не отмечалось: медиана костного возраста до лечения составила 13,5 [13,25; 13,50], через 12 мес терапии — 13,5 [13,5; 14,25].

У подавляющего большинства подростков (у 7 из 8) наблюдалось прогрессирование полового развития (G) (рис. 1): у 4 пациентов — со стадии G1 до стадии G2 (увеличение полового члена, отвисание мошонки, изменение структуры мошонки и ее пигментирование), у 3 — до стадии G3 (дальнейшее увеличение и утолщение полового члена), у 1 пациента изменений со стороны мошонки и полового члена не отмечалось, при этом у пациента перед началом терапии наблюдалась прогрессия пубархе до стадии P2. Через год терапии прогрессия пубархе (P) наблюдалась у 3 пациентов: у двух пациентов со стадии P1 до стадии P2 и у одного до стадии P3 (рис. 1).

Достоверного увеличения размеров тестикул по результатам УЗИ на фоне проводимого лечения (рис. 2) не отмечалось: медиана объема яичек до лечения составила 0,85 [0,59; 0,95] и 0,81 [0,61; 1,85] мл после лечения,  $p=0,26$ .

На фоне лечения отмечалось достоверное увеличение уровня тестостерона: показатели тестостерона на визите 0 составляли 0,43 [0,34; 0,62], на визите 2 — 0,67 [0,475; 1,19], на визите через 6 мес — 1,01 [0,60; 5,36], через 12 — 4,39 [0,88; 10,51] нмоль/л (рис. 3,  $p=0,012$ ). Через 6 мес лечения наиболее высокий уровень тестостерона определялся у пациента 8 и составлял 9,6 нмоль/л,

у пациента 4 уровень тестостерона составил 8,8 нмоль/л, а у остальных пациентов показатели тестостерона оказались не выше 2 нмоль/л. Через 12 мес сочетанной терапии гонадотропинами наиболее высокий уровень тестостерона также определялся у пациента 4 (25,5 нмоль/л) и у пациента 8 (13,5 нмоль/л). При этом у пациента 8, у единственного из всей группы, не наблюдалось изменений со стороны мошонки и полового члена на фоне терапии. Самые низкие уровни тестостерона через 12 мес терапии определялись у пациентов 6 и 7, составив 0,3 и 0,5 нмоль/л соответственно. У остальных пациентов показатели тестостерона находились в диапазоне 1,2–7,6 нмоль/л, что соответствовало их стадии полового развития.

Уровень ингибина В на фоне лечения достоверно не увеличился: до лечения он составлял 46,30 [16,95; 79,95], через 12 мес терапии — 53,30 [40,85; 109,50] пг/мл (рис. 4,  $p=0,12$ ). Наиболее низкие показатели ингибина В до терапии определялись у пациентов 1 и 2, которые являются родными братьями (13,6 и 10,0 пг/мл соответственно). Наиболее высокие показатели ингибина В до терапии определялись у пациентов 4 и 8 (81,5 пг/мл). Наиболее высокий уровень ингибина В после 12 мес терапии определялся у пациента 3 (153,3 пг/мл), наименьший уровень ингибина В через год терапии — у пациента 2 (23,4 пг/мл).

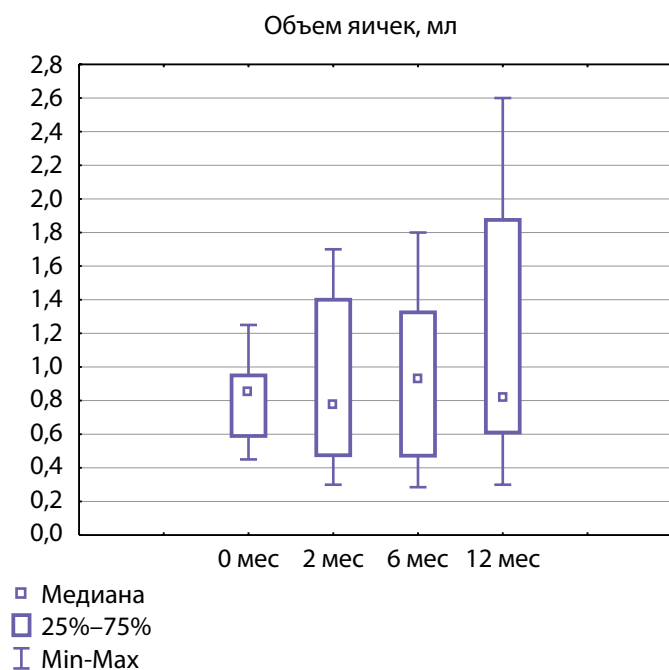
В нашем исследовании у пациентов отмечался низкий базальный уровень АМГ (Ме 35,7 нг/мл). В первые 6 мес терапии уровень АМГ оставался на сопоставимом уровне с показателями АМГ до лечения. Значительное снижение уровня АМГ наблюдалось через полгода от начала терапии без периодов подъема. Через 12 мес лечения гонадотропинами у пациентов отмечалось достоверное снижение АМГ с 35,7 [18,0; 59,0] до 14,4 [11,6; 16,7] нг/мл ( $p=0,017$ , рис. 5), что свидетельствует о пролиферации и дифференциации клеток Сертоли.

Нежелательные явления на фоне терапии не наблюдались ни у одного из пациентов.

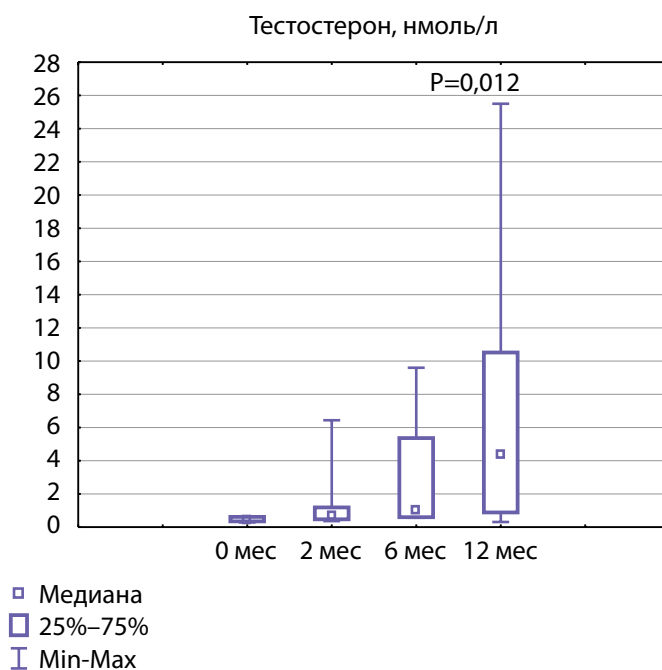
## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вовремя инициировать половое развитие и предупредить формирование диспропорции сегментов тела возможно при своевременном начале заместительной

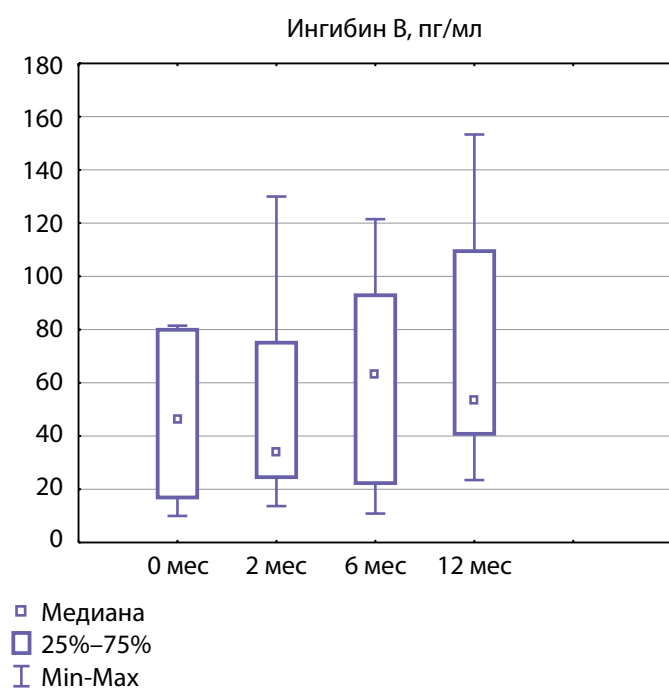




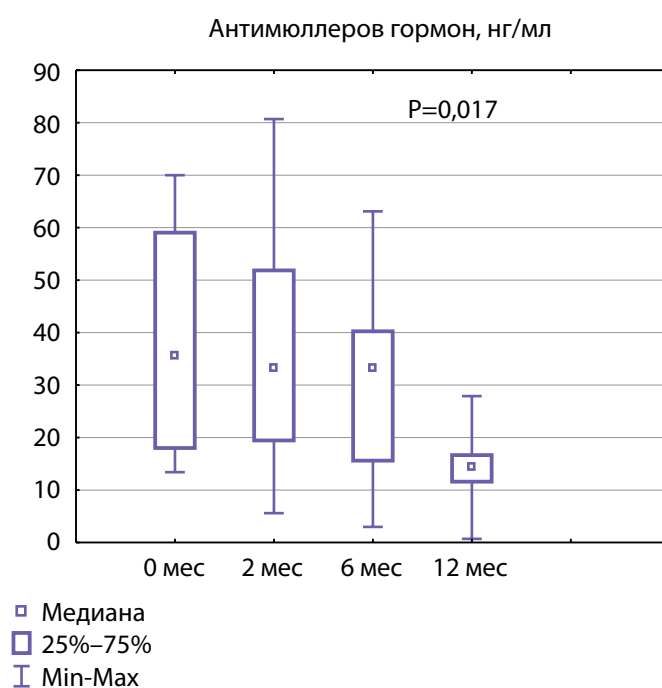
**Рисунок 2.** Медиана объема яичек до начала терапии и через 2, 6 и 12 месяцев лечения.



**Рисунок 3.** Медиана показателей тестостерона до начала терапии и через 2, 6 и 12 месяцев лечения ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 4.** Медиана уровня ингибина В до начала терапии и через 2, 6 и 12 месяцев терапии.



**Рисунок 5.** Медиана уровня АМГ до начала терапии и через 2, 6 и 12 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ).

терапии. В отсутствие крипторхизма и микропенис в периоде детства поставить данный диагноз затруднительно. В нашем исследовании крипторхизм определялся у 3 пациентов, микропенис также у 3, сочетания крипторхизма и микропенис не наблюдалось ни у кого из пациентов, чем, вероятнее всего, объясняется позднее обращение к эндокринологу и позднее установление диагноза.

Сочетание гипогонадизма с аносмией наблюдалось у 5 пациентов из 8, однако не у всех пациентов с аносмией определялась гипоплазия обонятельных луковиц по результатам МРТ головного мозга. Подобное наблюдение в 2021 г. было описано V. Danda и соавт., которые

отметили, что степень нарушения обоняния не во всех случаях коррелирует с гипоплазией луковиц по данным МРТ [12].

Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование 30 генов, варианты замены в которых могут приводить к развитию гипогонадотропного гипогонадизма. По данным зарубежных авторов, варианты замены выявляются в 30–50% случаев гипогонадизма [1]. В нашем исследовании клинически значимые варианты замены были выявлены у 5 из 8 пациентов (62,5%). Наиболее часто выявлялись дефекты в гене *FGFR1* (у 3 из 8 пациентов, т.е. у 37,5% пациентов).

У 2 пациентов варианты замены в гене *FGFR1* были выявлены в составе дигенных нарушений вместе с дефектами в генах *GNRHR* и *SPRY4*. Несмотря на то что в разных работах поиск дефектов проводится в различных группах генов, а также несмотря на малое количество пациентов в нашем исследовании, полученные результаты согласуются с данными о том, что дефекты гена *FGFR1*, наряду с дефектами в гене *GNRHR*, при гипогонадизме у мальчиков выявляются наиболее часто, и особенно часто — в составе дигенных нарушений [13–15].

К основным клиническим проявлениям гипогонадизма относят задержку полового развития и, как следствие, формирование диспропорции сегментов тела. В настоящее время для инициации пубертата используются разные дозы ХГч (350–1000 МЕ) и различные режимы введения (1–2 раза в неделю), однако степень прогрессии полового развития и повышение уровня тестостерона очень вариабельны и в значительной степени зависят от внутриутробной стимуляции гонад. Перед началом нашего исследования диспропорция отмечалась у 4 мальчиков из 8, а к концу лечения — у 6. Возможно, одной из причин формирования диспропорции сегментов тела стало использование низких доз ХГч на первом этапе инициации пубертата, что привело к недостаточной выработке тестостерона и формированию евнухоидных пропорций тела вследствие медленного закрытия зон роста. Наличие диспропорции сегментов еще до начала лечения, по-видимому, может быть одним из критериев в пользу инициации у таких пациентов монотерапии тестостероном или в комбинации с ХГч. Однако, по данным ретроспективного анализа данных 19 подростков и молодых взрослых с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом, формирование диспропорции сегментов у таких пациентов не зависит от дозы получаемых препаратов ХГч, но зависит от хронологического и костного возраста, в котором терапия была инициирована [16].

Как видно из рисунка 1, прогрессия полового развития до стадии G3 отмечалась у пациентов №1, 4, 5, у пациентов №2, 3, 6 и 7 — до стадии 2, у пациента 8 прогрессии полового развития не наблюдалось. Результаты нашего исследования согласуются с результатами зарубежных исследований: по данным исследования С. Gong и соавт. с участием 22 подростков с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом, применение препаратов ХГч позволило у большинства из них добиться прогрессии полового развития до стадии Tanner 2, у некоторых — до стадии 3 [17]. Как и в нашем исследовании, в исследовании С. Gong и соавт. были пациенты, добиться прогрессии полового развития у которых не удалось, что, вероятно, объясняется недостаточным ответом на терапию у пациентов с полными формами гипогонадизма [17]. С другой стороны, длительное применение гонадотропинов даже у пациентов с тяжелыми врожденными формами заболевания может позволить не только увеличить объем гонад, но и индуцировать сперматогенез [18]. По данным исследования D. Swee и соавт., появление сперматогенеза само по себе повышает качество жизни пациентов с гипогонадизмом даже при неудовлетворительных результатах спермограммы, увеличивая ощущение «мужественности» [19]. В нашем исследовании спермограмма у подростков не исследовалась, а для оценки созревания клеток Сертоли использовались такие показатели, как ингибин В и АМГ. Ингибин В проду-

цируется клетками Сертоли под действием ФСГ, выступая в роли регулятора секреции этого гормона по механизму отрицательной обратной связи. Уровень ингибина В изменяется в течение жизни мужчины: в младенчестве определяется высокий уровень ингибина В, затем, к возрасту 6–10 лет, он снижается до низких значений, впоследствии увеличиваясь и достигая пика к 12–17 годам [20].

АМГ — димерный гликопротеин, принадлежит к семейству трансформирующих факторов роста. Внутриутробно АМГ продуцируется клетками Сертоли в яичках плода и отвечает за регрессию мюллеровых протококов. В течение первых месяцев жизни мальчика уровень АМГ возрастает, достигая наибольших значений в 6 мес. Затем медленно снижается [21]. Уровень АМГ считается маркером ФСГ-стимулированной пролиферации клеток Сертоли. Также обсуждается роль АМГ в качестве предиктора сперматогенной активности [22].

Известно, что у мальчиков с гипогонадотропным гипогонадизмом до начала терапии определяются низкие показатели как ингибина В, так и АМГ, что связано с недостаточной активностью клеток Сертоли в период мини-пубертата [23]. Терапия препаратами ХГч у таких пациентов приводит к более выраженному снижению уровня АМГ, чем у пациентов, получающих терапию тестостероном, несмотря на сопоставимые уровни тестостерона в крови. Это объясняется повышенной концентрацией внутритестикулярного тестостерона у пациентов на терапии препаратами ХГч: более высокая концентрация внутритестикулярного тестостерона полностью ингибирует секрецию АМГ в гонадах [24]. На фоне 12-месячной терапии у пациентов в нашем исследовании статистически значимо снизился уровень АМГ, что свидетельствует о созревании клеток Сертоли, однако добиться значимого повышения уровня ингибина В не удалось, по-видимому, по причине недостаточной продолжительности применяемой низкодозированной терапии.

Таким образом, терапия препаратами гонадотропинов имеет такие ограничения, как отсроченный и недостаточный ответ на терапию при тяжелых формах заболевания, что приводит к невыраженной андрогенизации пациентов и ухудшению диспропорции сегментов тела. Требуется проведение дальнейших исследований для определения возраста инициации терапии, показаний к ее назначению и тактики наблюдения за такими пациентами в период лечения.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования могли возникнуть смещения результатов по причине недостаточного объема выборки в связи с низкой встречаемостью заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессия полового развития, достоверное повышение уровня тестостерона и снижение уровня АМГ на фоне лечения свидетельствуют об эффективности терапии гонадотропинами вследствие созревания клеток Сертоли.

Однако терапия гонадотропинами в течение года не позволила значимо увеличить объем яичек и уровень ингибина В, что, по-видимому, обуславливается недостаточной

продолжительностью исследования, а также применением препаратов гонадотропинов в низких дозах. Необходимы дальнейшие исследования для изучения вопроса, позволит ли применение высоких доз или большей кратности инъекций добиться лучшего ответа на терапию.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Информация о конфликте интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Информация о финансировании.** Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

**Участие авторов.** Кокорева К.С., Чугунов И.С. — поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Карева М.А., Безлепкина О.Б. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, et al. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):547-564. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
- El Meliegy A, Motawi M, El Salam MAA. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man. *Arab J Urol*. 2018;16(1):140-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.11.011>
- Grinspon RP, Urrutia M, Rey RA. Male Central Hypogonadism in Paediatrics — the Relevance of Follicle-stimulating Hormone and Sertoli Cell Markers. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):67. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.67>
- Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1790-E1795. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2518>
- Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, et al. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(1):75-87. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13164>
- Patel AS, Leong JY, Ramos L, Ramasamy R. Testosterone Is a Contraceptive and Should Not Be Used in Men Who Desire Fertility. *World J Mens Health*. 2019;37(1):45. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180036>
- Zitzmann M, Hm B, Kliesch S. Gonadotropin treatment in male infertility. *J Reproduktionsmed Endokrinol*. 2013;10(1):23-28.
- Hao M, Nie M, Yu B-Q, et al. Gonadotropin treatment for male partial congenital hypogonadotropic hypogonadism in Chinese patients. *Asian J Androl*. 2020;22(4):390. doi: [https://doi.org/10.4103/aja.aja\\_88\\_19](https://doi.org/10.4103/aja.aja_88_19)
- Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, et al. The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:429. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00429>
- Sato N, Hasegawa T, Hasegawa Y, et al. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015;24(2):37-49. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.24.37>
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med*. 1998;17(4):407-429. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19980228\)17:4<407::AID-SIM742>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19980228)17:4<407::AID-SIM742>3.0.CO;2-L)
- Danda VSR, Paidipelly SR, Verepula M, et al. Exploring the genetic diversity of isolated hypogonadotropic hypogonadism and its phenotypic spectrum: A case series. *J Reprod Infertil*. 2020;22(2):38. doi: <https://doi.org/10.18502/jri.v22i1.4994>
- Amato LGL, Montenegro LR, Lerario AM, et al. New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):103-119. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0764>
- Varimo T, Hero M, Laitinen E-M, et al. Childhood growth in boys with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatr Res*. 2016;79(5):705-709. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.278>
- Sykiotis GP, Hoang X-H, Avbelj M, et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):3019-3027. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2582>
- Cangiano B, Goggi G, Federici S, et al. Predictors of reproductive and non-reproductive outcomes of gonadotropin mediated pubertal induction in male patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH). *J Endocrinol Invest*. 2021;44(11):2445-2454. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01556-x>
- Gong C, Liu Y, Qin M, et al. Pulsatile GnRH Is Superior to hCG in Therapeutic Efficacy in Adolescent Boys With Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2793-2799. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1343>
- Agarwal S, Tu DD, Austin PF, et al. Testosterone versus hCG in Hypogonadotropic Hypogonadism – Comparing Clinical Effects and Evaluating Current Practice. *Glob Pediatr Heal*. 2020;7(7):2333794X2095898. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X20958980>
- Swee DS, Quinton R. Managing congenital hypogonadotropic hypogonadism: a contemporary approach directed at optimizing fertility and long-term outcomes in males. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10(10):204201881982688. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018819826889>
- Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, et al. Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(2):215-221. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01448.x>
- Matuszczak E, Hermanowicz A, Komarowska M, Debek W. Serum AMH in Physiology and Pathology of Male Gonads. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/128907>
- Urrutia M, Grinspon RP, Rey RA. Comparing the role of anti-Müllerian hormone as a marker of FSH action in male and female fertility. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(3):203-214. doi: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1590197>
- Adan L, Lechevalier P, Couto-Silva AC, et al. Plasma inhibin B and antimüllerian hormone concentrations in boys: discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional pubertal delay. *Med Sci Monit*. 2010;16(16):CR511-517.
- Young J, Rey R, Couzinet B, et al. Antimüllerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2696-2699. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5972>

Рукопись получена: 04.07.2022. Одобрена к публикации: 24.09.2022. Опубликовано online: 28.02.2022.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Кокорева Кристина Дмитриевна [Kristina D. Kokoreva, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-7442>; SPIN-код: 1198-8594; e-mail: kokorevakrskk@gmail.com



**Чугунов Игорь Сергеевич**, к.м.н. [Igor S. Chugunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>;

SPIN-код: 1514-5005; e-mail: [chugunovigor@gmail.com](mailto:chugunovigor@gmail.com)

**Карева Мария Андреевна**, д.м.н. [Mariya A. Kareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-6561>;

SPIN-код: 50890310; e-mail: [i\\_marusya@mail.ru](mailto:i_marusya@mail.ru)

**Безлепкина Ольга Борисовна**, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 3884-0945;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Карева М.А., Безлепкина О.Б. Инициация пубертата гонадотропинами у мальчиков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 59-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13141>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kokoreva KD, Chugunov IS, Kareva MA, Bezlepkina OB. Puberty induction in boys with congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):59-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13141>

## ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ, ПРОЛЕЧЕННЫХ ПО МЕЖДУНАРОДНОМУ ПРОТОКОЛУ



© Л.Р. Саракаева\*, Д.В. Рыжкова, Л.Б. Митрофанова, В.Г. Баиров, А.А. Сухоцкая, А.П. Смородин, Е.А. Ефтич, И.А. Кельмансон, И.Л. Никитина

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — редкое наследственное заболевание, основным проявлением которого являются персистирующие гипокетотические гипогликемии, способные привести к тяжелым необратимым неврологическим последствиям в отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения.

**ЦЕЛЬ.** Оценка нейрофизиологических характеристик центральной нервной системы детей, получивших лечение по поводу ВГИ по международному протоколу.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В обсервационное ретроспективное проспективное исследование включены 73 пациента, получивших лечение по поводу ВГИ в соответствии с международным протоколом в клинике ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с 2017 по 2022 гг. Медиана возраста пациентов составила 10 мес (6–58). Всем пациентам было выполнено комплексное обследование, включая проведение электроэнцефалографии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 73 пациентов с ВГИ, включенных в исследование, 35% (23) пациентов имели фокальную форму заболевания, 65% — нефокальную форму заболевания, из них диффузная форма отмечалась у 49% (39), атипичная — у 16% (11). Распределение по исходам заболевания: 100% пациентов с фокальной формой в исходе имели выздоровление. Среди пациентов с нефокальной формой медикаментозная компенсация отмечена у 60% пациентов с диффузной формой заболевания и у 36% пациентов с атипичной формой. Оперативное лечение получили 40% пациентов с диффузной формой и 64% пациента с атипичной формой.

При анализе данных электроэнцефалографии установлено, что пароксизмальная активность регистрировалась у 23 пациентов, что составило 32%, 50 (68%) пациентов пароксизмальной активности не имели. Диффузные изменения отмечены у 47 (64%) пациентов, 26 (36%) пациентов их не имели. Путем построения кривых Каплана–Мейера установлено, что альфа-ритм формируется достоверно ( $p=0,026$ ) раньше у пациентов с фокальной формой.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Грубые нарушения нейрофизиологических параметров у пациентов с ВГИ, получивших лечение по современному международному протоколу, встречаются относительно редко. Удалось установить ассоциацию наиболее раннего формирования альфа-ритма с фокальной формой ВГИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденный гиперинсулинизм; электроэнцефалография; пароксизмальная активность; альфа-ритм; неонатальная гипогликемия.

## ELECTROENCEPHALOGRAPH FEATURES IN CHILDREN WITH CONGENITAL HYPERINSULINISM TREATED ACCORDING TO THE INTERNATIONAL PROTOCOL IN RUSSIAN FEDERATION

© Leyla R. Sarakaeva\*, Darya V. Ryzhkova, Lubov B. Mitrofanova, Vladimir G. Bairov, Anna A. Sukhotskaya, Andrey P. Smorodin, Egine A. Eftich, Igor A. Kelmanson, Irina L. Nikitina

Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Congenital hyperinsulinism (CHI) is a rare life-threatening disease characterised by persistent hypoglycaemia as a result of inappropriate insulin secretion, which can lead to irreversible neurological defects in infants.

**AIM:** To evaluate neurophysiological characteristics of central nervous system in children with congenital hyperinsulinism treated according to the international protocol in Russian Federation.

**MATERIALS AND METHODS:** Our retrospective, prospective cohort study included 73 patients who received treatment for CHI according to the current international protocol at different departments of the Almazov National Medical Research Centre from 2017 to 2022. All patients underwent a comprehensive examination, including electroencephalography (EEG).

**RESULTS:** Among 73 patients with CHI, 35% (23) had focal form of the disease, 65% had non-focal form (49% (39) — diffuse form, 16% (11) — atypical form). All patients with focal form of CHI had a recovery as an outcome.

Analysing the EEG data we found that paroxysmal activity was recorded in 23 patients (32%), 50 patients did not have paroxysmal activity (68%). Diffuse changes were observed in 47 patients (64%), whereas 26 patients (36%) were absent of it. By constructing Kaplan-Meier curves we found that the alpha rhythm is formed significantly ( $p=0.026$ ) earlier in patients with a focal form of CHI.

**CONCLUSION:** CHI patients treated according to the international guidelines in Russian Federation show rather positive neurological outcome. We established that alpha rhythm earliest formation is associated with focal form of CHI.

**KEYWORDS:** congenital hyperinsulinism; electroencephalography; paroxysmal activity; alpha rhythm; neonatal hypoglycemia.



## ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — тяжелое наследственное заболевание, основным проявлением которого являются персистирующие гипогликемические состояния, представляющие серьезную угрозу состоянию центральной нервной системы (ЦНС) детей раннего возраста [1]. ВГИ относится к категории редких заболеваний, несмотря на то что выявляемость ВГИ в Российской Федерации существенно увеличилась в последние годы и составляет, по данным М.А. Меликян, 1:50 638 живых новорожденных, что сопоставимо с данными мировых регистров [2].

Главной отличительной чертой гипогликемии при ВГИ является подавление в условиях гиперинсулинемии липолиза и кетогенеза — синтеза альтернативных источников энергии для нервной системы. Это явление объясняется тем, что инсулин обладает анаболическим свойством в отношении жировой ткани, препятствуя ее расщеплению и превращению в кетоновые тела в условиях его повышенной концентрации. Лишенная, таким образом, и основного, и альтернативного энергетического субстрата ЦНС оказывается в крайне уязвимом положении, что является причиной тяжелых неврологических исходов у данной категории пациентов [3–5].

Благодаря существенному расширению представлений о ВГИ с точки зрения генетики, патоморфологии, патофизиологии и совершенствованию международного протокола по ведению пациентов с ВГИ в последние два десятилетия удалось значимо преобразить потенциальные исходы ВГИ и сократить долю пациентов, имеющих выраженные неврологические последствия [6–8].

В отношении неврологических исходов детей с ВГИ продолжают проводиться исследования, направленные на оценку параметров психомоторного развития (ПМР); продолжает изучаться влияние различных факторов на неврологические исходы с определением наиболее значимых в отношении неврологического прогноза. Помимо оценки показателей ПМР, для более объективного изучения состояния ЦНС и соответствия ее характеристик возрастным нормативам интересным представляется определение нейрофизиологических параметров ЦНС, что в полной мере позволяет обеспечить электроэнцефалография (ЭЭГ) — неинвазивный метод исследования функционального состояния головного мозга путем регистрации его биоэлектрической активности. В частности, ЭЭГ широко применяется в неонатологии для определения функциональной зрелости ЦНС у недоношенных детей [9, 10].

Картина биоэлектрической активности головного мозга отражает морфофункциональное состояние ЦНС ребенка, в каждый из возрастных периодов она имеет свои особенности, определенные сроки формирования различных паттернов ЭЭГ и ритмической активности, что позволяет определить соответствие нейрофизиологических характеристик ЦНС установленным возрастным параметрам.

К 3 мес жизни наблюдаются исчезновение неонатальных паттернов ЭЭГ и появление заднего основного (доминантного) ритма — предшественника альфа-ритма, что свидетельствует о предпосылках формирования более зрелых паттернов, наблюдаемых у взрослых. Альфа-ритм демонстрирует реакцию на открытие и закрытие глаз: блокируется при открытии глаз и активируется при

закрытии глаз, поэтому крайне важно соблюдать технику проведения процедуры ЭЭГ с применением окклюзии глаз для корректного определения доминирующей ритмической активности. Задний основной (доминантный) альфа-ритм становится более стабильным в возрасте 5 мес, со временем увеличивается его частота, и соответственно частоте стабилизируется амплитуда [11–13].

Поражения ЦНС, в том числе метаболические вследствие гипогликемии, могут нарушать функцию ЦНС и вызывать регрессию развития, которая может выражаться в возвращении к менее зрелому паттерну ЭЭГ. Наряду с изменениями в картине биоэлектрической активности в условиях метаболического неблагополучия на ЭЭГ может формироваться пароксизмальная активность. Таким образом, представило интерес проведение углубленного анализа ЭЭГ у пациентов с ВГИ с точки зрения оценки функционального состояния ЦНС и прогноза неврологических исходов у данной категории пациентов. На данном этапе исследования изучались следующие нейрофизиологические параметры: наличие пароксизмальной активности, диффузных изменений и сроки формирования альфа-ритма.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования стали изучение состояния нервной системы пациентов, получивших лечение по поводу ВГИ по международному протоколу, с точки зрения нейрофизиологических характеристик, а также анализ влияния различных факторов, связанных с заболеванием, на нейрофизиологический статус пациента.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Исследование проведено на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В исследование включены 73 пациента с ВГИ, получившие стационарное лечение в соответствии с международным протоколом. Набор пациентов проводился в период с 2017 по 2021 гг.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* возраст от 0 до 18 лет, подтвержденный диагноз ВГИ, стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2017 г. по международному протоколу, наличие согласия ребенка и/или законного представителя на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* гипогликемии негиперинсулинемического генеза, наличие другой уточненной патологии ЦНС, отказ от участия в исследовании.

### Дизайн исследования

Исследование выполнено в дизайне одноцентрового обсервационного проспективного.

### Методы

Все пациенты, включенные в исследование, получили стационарное лечение по поводу ВГИ в рамках рутинной клинической практики в соответствии с актуальным международным протоколом, включающим оценку





Рисунок 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по полу.

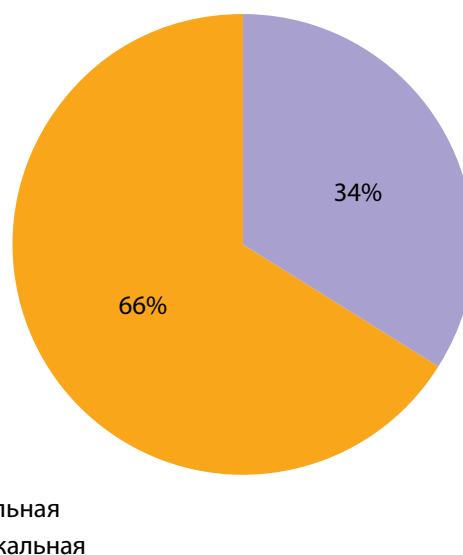


Рисунок 2. Распределение пациентов, включенных в исследование, по форме заболевания.

общесоматического состояния пациента, лабораторное обследование с определением ряда биохимических показателей для лабораторной верификации диагноза путем определения уровня глюкозы, инсулина и С-пептида в одной пробе плазмы крови, радионуклидное обследование с применением ПЭТ-КТ с [18F]-фторДОФА (позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с 18F-L-диоксифенилаланином) [14]. Пациенты со значениями панкреатического индекса по ПЭТ-КТ с [18F]-фторДОФА выше 1,5, что с высокой вероятностью свидетельствует о фокальной форме заболевания, направлялись на хирургическое лечение ВГИ; также хирургическое лечение получали дети с фармакорезистентными нефокальными формами. В ходе гистологического исследования устанавливался окончательный морфологический вариант заболевания. Комплексное изучение неврологического статуса включало оценку ПМР и нейрофизиологических характеристик пациентов с ВГИ методом ЭЭГ через 6 мес и более после установления диагноза и начала специфического лечения. ЭЭГ выполнялось на энцефалографе NICOLET ONE (США) в базовой стационарной комплектации. Использовалась международная система наложения электродов «10–20», 19-канальная электродная система в виде шапочки. Сопротивление электродов менее 5 кОм. Полоса пропускания 0,5–70 Гц. Процедура ЭЭГ — регистрация, обработка и анализ ЭЭГ — осуществлялась по общепринятой методике в соответствии со стандартизированным протоколом [15].

В качестве оцениваемых параметров исследовались доминирующая ритмическая активность, возраст возникновения альфа-ритма или альфа-подобной активности, наличие пароксизмальной активности и диффузных изменений. Затем было оценено влияние различных факторов, ассоциированных с заболеванием, на нейрофизиологические характеристики пациентов, получивших лечение по поводу ВГИ. С точки зрения возможной ассоциации с исходом заболевания в данном исследовании были изучены следующие факторы: форма заболевания (фокальная или иная), возраст дебюта заболевания и верификации диагноза, минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка.

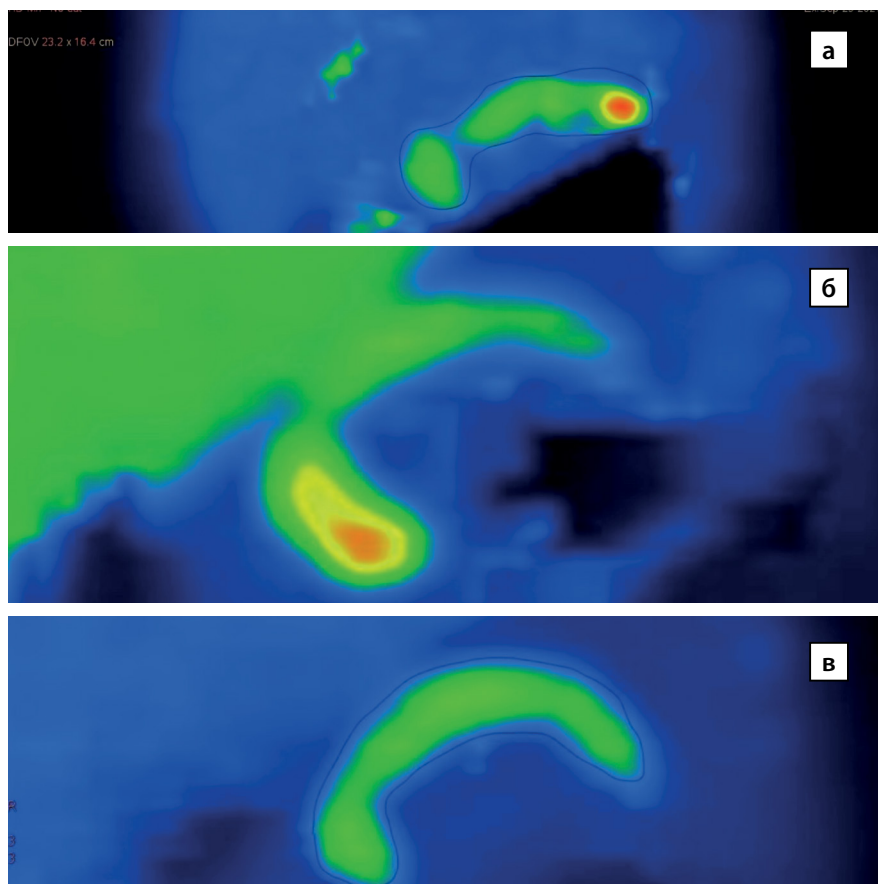
### Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Jamovi 2.2.4. Первоначальная обработка данных произведена с помощью стандартной описательной статистики. Аналитическая обработка данных проводилась методом многофакторного регрессионного и корреляционного анализа. Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ). Для оценки влияния отдельных клинических характеристик на сроки начала формирования альфа-подобной активности на ЭЭГ детей использован анализ типа «продолжительности жизни» (метод Каплана–Мейера). Срок появления альфа-активности на ЭЭГ в процессе динамического наблюдения за ребенком рассматривался в качестве зависимой переменной. Изученные клинические характеристики, в том числе форма заболевания, рассматривались в качестве объясняющих переменных. В тех случаях, когда на протяжении всего периода динамического наблюдения за ребенком начало формирования альфа-активности не было зафиксировано, наблюдение расценивалось как цензурированное [16].

Этическая экспертиза исследования проведена Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ 13 декабря 2021 г. Протокол заседания Этического комитета № 12-21-01С. Родители всех обследованных пациентов представили информированное согласие на участие в данном исследовании.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

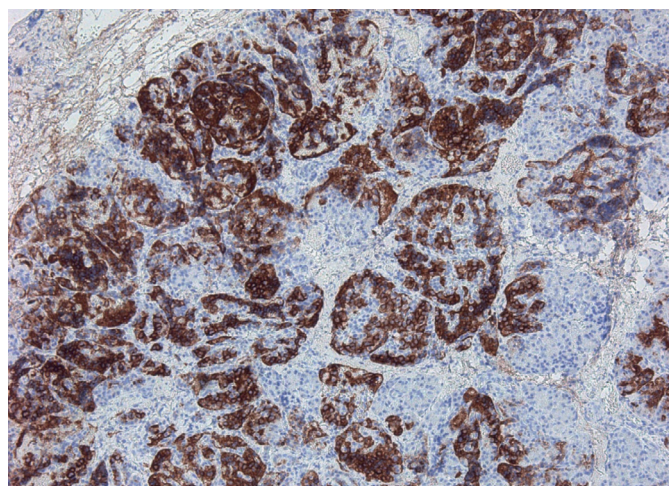
В исследование включены 73 пациента с верифицированным диагнозом ВГИ. Медиана возраста детей, включенных в исследование, составила 10 (6–58) мес. Среди включенных в исследование пациентов отмечалось следующее распределение по полу: 43 (59%) девочки, 30 (41%) мальчиков (рис. 1). По результатам, полученным при проведении ПЭТ-КТ с [18F]-фторДОФА, фокальная форма диагностирована у 25 (35%) пациентов, нефокальная форма — у 48 (65%) (рис. 2). Некоторые результаты ПЭТ-КТ с [18F]-фторДОФА представлены на рисунке 3.



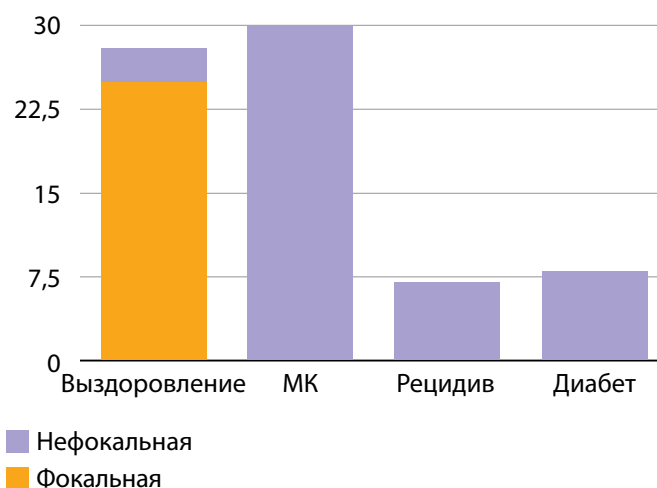
**Рисунок 3.** Результаты ПЭТ-КТ с  $[^{18}\text{F}]$ -фторДОФА: а — фокальная форма ВГИ с локализацией очага накопления радиофармпрепарата в хвосте поджелудочной железы; б — фокальная форма ВГИ с локализацией очага накопления радиофармпрепарата в головке поджелудочной железы; в — диффузная форма ВГИ — захват радиофармпрепарата равномерен (архив Рыжковой Д.В.).

У оперированных пациентов форма ВГИ была подтверждена при гистологическом исследовании (рис. 4). Все пациенты с фокальной формой получили хирургическое лечение, в исходе которого у 100% имело место выздоровление. Пациенты с нефокальной формой ВГИ при наличии чувствительности к инсулиностатическим препаратам получали консервативную терапию. В случае фармакорезистентной нефокальной формы пациенты получали оперативное лечение, объем операции определялся

по результатам интраоперационной биопсии. В исходе заболевания у пациентов с нефокальной формой 30 пациентов имели медикаментозную компенсацию, 3 пациента в исходе оперативного лечения нефокальной формы — выздоровление, у 8 пациентов развился диабет и у 7 пациентов отмечен рецидив заболевания, потребовавший возобновления инсулиностатической терапии в послеоперационном периоде. Распределение пациентов по исходу заболевания представлено на рисунке 5.



**Рисунок 4.** Результаты гистологического исследования — фокальная форма ВГИ (архив Митрофановой Л.Б.).



**Рисунок 5.** Распределение пациентов по метаболическому исходу заболевания. МК — медикаментозная компенсация.

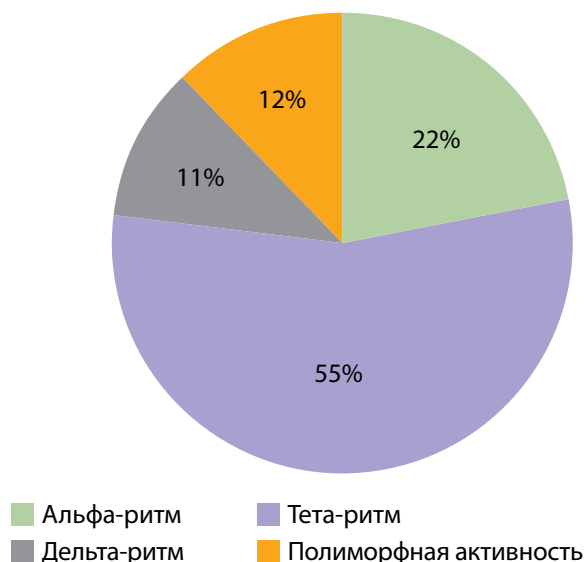


Рисунок 6. Распределение пациентов по доминирующей ритмической активности.

В соответствии с дизайном исследования в качестве оцениваемых параметров ЭЭГ исследовались доминирующая ритмическая активность, возраст возникновения альфа-ритма или альфа-подобной активности, наличие пароксизмальной активности и диффузных изменений.

По результатам ЭЭГ через 6 мес и более после окончания лечения по поводу ВГИ у 40 (55%) пациентов регистрировался тета-ритм, у 16 (22%) — альфа-ритм, у 9 (12%) — полиморфная активность и у 8 (11%) — дельта-ритм (рис. 6). Пароксизмальная активность регистрировалась у 23 (32%), 50 (68%) пациентов пароксизмальной активности не имели (рис. 7); 47 (64%) пациентов имели диффузные изменения, 26 (36%) — их не имели (рис. 8). Следующим этапом исследования стало проведение анализа влияния основных факторов, связанных с заболеванием, на нейрофизиологические характеристики пациентов с ВГИ. Методом построения кривой Каплана-Мейера, где в качестве функции выживаемости было задано появление альфа-ритма, установлено, что у пациентов с фокальной формой возраст возникновения альфа-ритма был более ранним, а следовательно, более физиологичным по сравнению с пациентами с нефокальными формами ВГИ. Таким образом, выявлена прогностическая значимость фокальной формы ВГИ в отношении лучших, а именно более близких к физиологическим, сроков формирования альфа-ритма ( $p=0,026$ ) (рис. 9).

Что касается формирования пароксизмальной активности, не выявлено достоверного влияния факторов, связанных с заболеванием, на ее регистрацию: формы заболевания ( $p=0,579$ ), возраста дебюта ( $p=0,452$ ) и верификации заболевания ( $p=0,562$ ), минимального уровня гликемии ( $p=0,740$ ), максимальной углеводной нагрузки ( $p=0,788$ ).

Подобные результаты получены при анализе влияния факторов, связанных с заболеванием, на формирование диффузных изменений ЭЭГ: формы заболевания ( $p=0,594$ ), возраста дебюта ( $p=0,632$ ) и верификации заболевания ( $p=0,659$ ), минимального уровня гликемии ( $p=0,951$ ), максимальной углеводной нагрузки, необходимой для поддержания целевого уровня гликемии ( $p=0,066$ ).

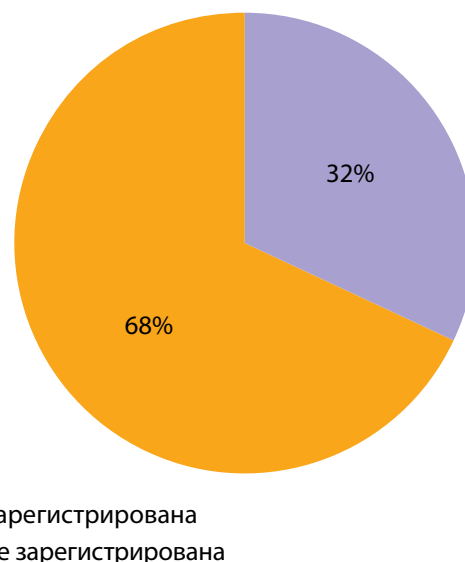


Рисунок 7. Распределение пациентов по наличию пароксизмальной активности (ПА) на ЭЭГ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Поскольку ВГИ относится к редким заболеваниям, формирование многочисленной выборки представляет собой трудную задачу, тем не менее в нашем исследовании приняли участие 73 ребенка с данной патологией, прошедших обследование в специализированном центре, что позволило обеспечить достаточную численность выборки, сопоставимой с числом пациентов, задействованных в аналогичных исследованиях. Предварительный расчет размера выборки не проводился, однако при ретроспективной оценке количества включенных в исследование пациентов с помощью программного обеспечения G\*power установлено, что размер выборки обеспечивает достоверность полученных результатов.

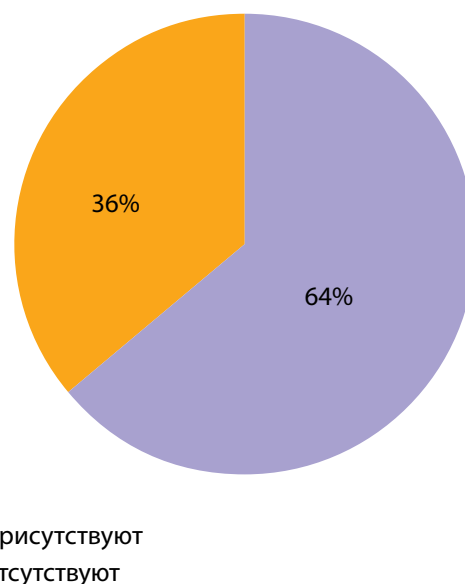


Рисунок 8. Распределение пациентов по наличию диффузных (ДИ) изменений на ЭЭГ.



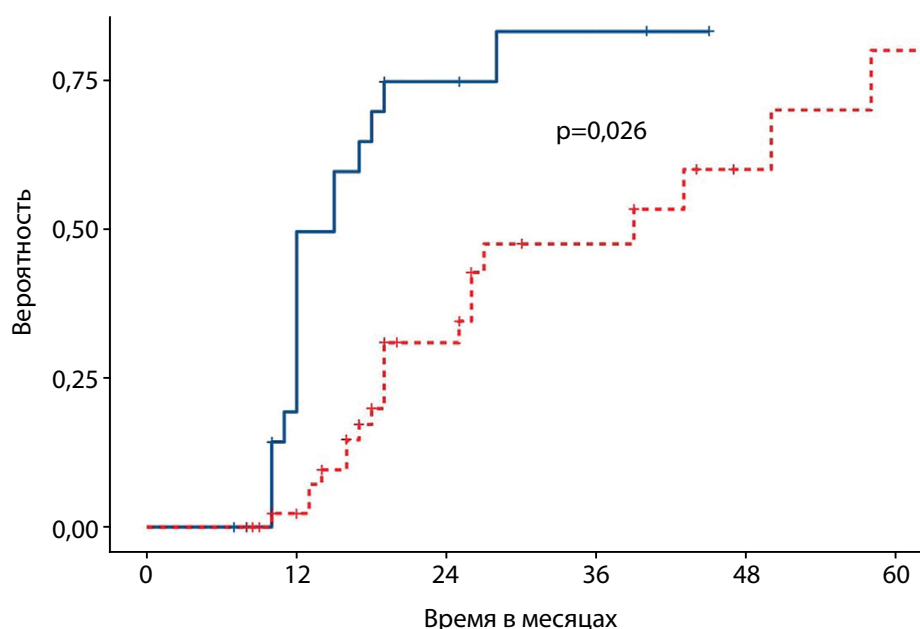


Рисунок 9. Прогнозирование сроков формирования альфа-ритма по ЭЭГ в зависимости от формы ВГИ (метод Каплана–Майера).

#### Сопоставление с другими публикациями

Благодаря значимым успехам в совершенствовании протокола диагностики и лечения детей с ВГИ результаты в отношении неврологических исходов, представленные в мировой литературе, с течением времени приобретают все более оптимистичный характер. До внедрения в клиническую практику ПЭТ-КТ с [18F]-фторДОФА, позволившей осуществлять неинвазивное определение формы заболевания, следовательно, обеспечивать таргетное хирургическое лечение в случае фокальной формы заболевания, доля пациентов с неблагоприятными неврологическими исходами являлась преобладающей, при этом относительно более благоприятный неврологический исход отмечался у пациентов, обладающих чувствительностью к инсулиностатической терапии [17–20].

С внедрением современного протокола оказания помощи пациентам с ВГИ значительно сократилось число неблагоприятных неврологических исходов, в то же время в ряде исследований была обнаружена ассоциация развития неблагоприятных неврологических последствий с более поздним поступлением пациента в центр экспертного уровня, а значит, удлинение процесса постановки диагноза и назначения адекватного лечения [21–23]. В нашем исследовании также проводились изучение риска формирования пароксизмальной активности и диффузных изменений, определение сроков становления альфа-ритма у детей в зависимости от клинических особенностей заболевания. Было установлено, что риск формирования патологических изменений на ЭЭГ не зависел от ряда обозначенных в нашем исследовании клинических факторов. Вероятно, данное наблюдение можно объяснить тем, что все пациенты, включенные в наше исследование и получившие лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», имели сравнительно небольшие и сопоставимые сроки маршрутизации, таким образом, при прочих относительно равных условиях наиболее значимое модифицирующее влияние на неврологический исход имела форма заболевания. Отдельным аспектом нашего исследования является оцен-

ка влияния факторов, ассоциированных с заболеванием, на сроки формирования альфа-ритма: в доступной литературе подобных данных обнаружить не удалось.

Полученные нами данные укладываются в основную парадигму представлений о ВГИ, существующую в мировом научном сообществе: с течением времени неврологические исходы детей с данной патологией значительно улучшаются, что связано с совершенствованием диагностических и лечебных возможностей, улучшением информированности об этом заболевании, обуславливающим более раннее выявление детей с ВГИ и ранний старт специфической терапии.

Принципиально новым открытием стало установление того факта, что при условиях, когда подавляющее большинство детей с ВГИ имеют раннюю верификацию диагноза и своевременный старт терапии, ключевую роль в отношении неврологического исхода и нейрофизиологических параметров пациентов имеет форма заболевания: дети с фокальной формой ВГИ имели более ранние, а следовательно, более физиологичные сроки формирования альфа-ритма. Что касается состояния ЦНС у детей с нефокальными формами ВГИ, в литературе обсуждается не связанный с гипогликемическими состояниями генез поражения ЦНС, а именно влияние определенных патогенных вариантов в генах, экспрессированных не только в поджелудочной железе, но и в структурах ЦНС, определяющих нарушение дифференцировки и формирования ее компонентов [24, 25].

#### Направления дальнейших исследований

С учетом постоянно растущего количества пациентов с ВГИ, наблюдающихся в «НМИЦ им. В.А. Алмазова», планируются дальнейшее расширение размера когорты пациентов, включенных в исследование, а также динамическое наблюдение за показателями ПМР и нейрофизиологическими параметрами растущих пациентов с ВГИ с оценкой долгосрочных результатов лечения по новому (международному) протоколу в России.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе нашего исследования установлено, что у пациентов с фокальной формой ВГИ сроки появления альфа-ритма были достоверно более ранними в сравнении с пациентами с нефокальными формами ВГИ. Принимая во внимание тот факт, что раннее формирование альфа-ритма является более физиологичным, сделано заключение о том, что фокальная форма заболевания является прогностической в отношении более благоприятного неврологического исхода в целом.

Полученные результаты во многом согласуются с данными зарубежных исследований; не исключено, что сравнительно худшие показатели нейрофизиологических характеристик у пациентов с нефокальными формами ВГИ обусловлены не столько метаболическими последствиями гипогликемии, сколько самостоятельным влиянием определенных генетических вариантов, ассоциированных с нарушением дифференцировки и формирования ЦНС вследствие экспрессии генов, вовлеченных в патологический процесс, не только в поджелудочной железе, но и в структурах ЦНС.

Что касается других нейрофизиологических параметров ЦНС — пароксизмальной активности и диффузных изменений, не установлено достоверного влияния таких факторов, ассоциированных с заболеванием, как форма заболевания, возраст дебюта и верификации заболевания, минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка, на их представленность в биоэлектрической картине детей с ВГИ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Саракаева Л.Р. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи; Рыжкова Д.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Митрофанова Л.Б. — существенный вклад в анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Баиров В.Г. — существенный вклад в получение и анализ данных, участие в написании статьи; Сухоцкая А.А. — существенный вклад в получение и анализ данных, участие в написании статьи; Смородин А.П. — существенный вклад в получение и анализ данных; Ефтич Е.А. — существенный вклад в получение и анализ данных, участие в написании статьи; Кельмансон И.А. — существенный вклад в анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Никитина И.Л. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):577-597. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09548-7>.
- Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2019. [Melikyan MA. Vrozhdennyi giperinsulizizm: molekuliarnaia osnova, klinicheskie osobennosti i personalizirovannoe lechenie [dissertation]. Moscow; 2019. (In Russ.)].
- Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes, Obes Metab*. 2005;7(5):493-503. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00421.x>.
- Puchalski ML, Russell TL, Karlsen KA. Neonatal hypoglycemia: Is there a sweet spot? *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(4):467-480. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.07.004>.
- Mohseni S. Neurologic damage in hypoglycemia. *Handb Clin Neurol*. 2014;(126):513-532. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00036-9>.
- Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(3):127-152. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.26.127>.
- Shield JPH. Fluorine-18 L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: improving surgery and outcome in focal hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2006;66(1):43-44. doi: <https://doi.org/10.1159/000093472>.
- Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;66(1):43-44. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0369>.
- Eisermann M, Kaminska A, Moutard ML, et al. Normal EEG in childhood: from neonates to adolescents. *Neurophysiol Clin*. 2013;43(1):35-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.09.001>.
- Kaminska A, Eisermann M, Plouin P. Child EEG (and maturation). *Handb Clin Neurol*. 2019;(160):125-142. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00008-4>.
- Pearl PL, Beal J, Eisermann M, et al. *Normal EEG in Wakefulness and Sleep*. New York NY: Oxford University Press; 2017. doi: <https://doi.org/10.1093/med/9780190228484.003.0007>.
- Lopes da Silva FH, Niedermeyer E, Schomer DL, et al. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles Clinical Applications and Related Fields. Seventh edition*. New York NY: Oxford University Press; 2018. doi: <https://doi.org/10.1093/med/9780190228484.001.0001>.
- Marshall PJ, Bar-Haim Y, Fox NA. Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(8):1199-1208. doi: [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00163-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00163-3).
- Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей. — М.; 2021. [Obshchestvennaia organizatsiia «Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov». Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie vrozhdennogo giperinsulizma u detei. Moscow: 2021. (In Russ.)].
- Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(6):28-29. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.12270>.
- Rich JT, Neely JG, Paniello RC, et al. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(3):331-336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.05.007>.
- Bin-Abbas BS, Al-Mulhim AN, Sakati NA, Al-Ashwal AA. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in 38 children. *Saudi Med J*. 2003;24(8):890-894.
- Rother KI, Matsumoto JMS, Rasmussen NH, Schwenk WF. Subtotal pancreatectomy for hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism: long-term follow-up of neurodevelopmental and pancreatic function. *Pediatr Diabetes*. 2001;2(3):115-122. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-5448.2001.002003115.x>.

19. Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Christidis M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long term results. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11(S1):131-141. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.1998.11.S1.131>
20. Mazar-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, et al. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):491-497. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0445>
21. Roeper M, Salimi Dafsari R, Hoermann H, et al. Risk Factors for adverse neurodevelopment in transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;(11). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.580642>
22. Helleskov A, Melikyan M, Globa E, et al. Both low blood glucose and insufficient treatment confer risk of neurodevelopmental impairment in congenital hyperinsulinism: A multinational cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;(8). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00156>
23. Laimon W, Aboelenin HM, El Tantawi NT. Clinical characteristics, outcome, and predictors of neurological sequelae of persistent congenital hyperinsulinism: A single tertiary center experience. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(3):388-399. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13186>
24. Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(12):945-949. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03114.x>
25. Sun H-S, Feng Z-P, Miki T, et al. Enhanced neuronal damage after ischemic insults in mice lacking Kir6.2-Containing ATP-Sensitive K<sup>+</sup> Channels. *J Neurophysiol*. 2006;95(4):2590-2601. doi: <https://doi.org/10.1152/jn.00970.2005>

Рукопись получена: 29.09.2022. Одобрена к публикации: 03.11.2022. Опубликовано online: 28.02.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Саракаева Лейла Рамазановна [Leyla R. Sarakaeva, MD];** 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2752-861X>, SPIN-код: 5536-4623; e-mail: sarale723@gmail.com

**Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН [Daria V. Ryzhkova, MD, PhD, Professor];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>; e-mail: ryzhkova\_dv@almazovcentre.ru

**Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н. [Lubov B. Mitrofanova, MD, PhD];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>; e-mail: lubamitr@yandex.ru

**Баиров Владимир Гиреевич, д.м.н., профессор [Vladimir G. Bairov, PhD, Professor];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8446-830X>; e-mail: vbairov@gmail.com

**Сухоцкая Анна Андреевна, к.м.н., доцент [Anna A. Sukhotskaya, MD, PhD];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>; e-mail: dxirurgia@mail.ru

**Сморodin Андрей Павлович [Andrey P. Smorodin, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9049-2816>;

e-mail: ansmorodin@mail.ru

**Ефтич Егине Артуровна [Egine A. Jeftich, MD];** e-mail: egineeftich@mail.ru

**Кельмансон Игорь Александрович, д.м.н., профессор [Igor A. Kelmanson MD, PhD, Professor];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>; SPIN-код: 4694-7664; e-mail: iakelmanson@hotmail.com

**Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор [Irina L. Nikitina, MD, PhD, Professor];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; SPIN-код: 7707-4939; e-mail: nikitina0901@gmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Саракаева Л.Р., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Баиров В.Г., Сухоцкая А.А., Смородин А.П., Ефтич Е.А., Кельмансон И.А., Никитина И.Л. Параметры электроэнцефалограммы у детей с врожденным гиперинсулинизмом, пролеченных по международному протоколу // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 68-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13174>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Sarakaeva LR, Ryzhkova DV, Mitrofanova LB, Bairov VG, Sukhotskaya AA, Smorodin AP, Eftich EA, Kelmanson IA, Nikitina IL. Electroencephalogram features in children with congenital hyperinsulinism treated according to the international protocol in Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):68-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13174>



## ПАТОГЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА *TSHR* У ДЕТЕЙ С ДИСГЕНЕЗИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.В. Шрёдер<sup>1,2\*</sup>, Т.А. Вагина<sup>1</sup>, Е.Н. Солодовникова<sup>1</sup>, В.В. Захарова<sup>1</sup>, М.В. Дегтярев<sup>1</sup>, М.Б. Конюхова<sup>2</sup>, Н.В. Сергеева<sup>3</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия

<sup>3</sup>Детская поликлиника МБУЗ «Дмитровская городская больница», Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Одна из возможных причин дисгенезии щитовидной железы (ЩЖ) при врожденном гипотиреозе (ВГ) — инактивирующие мутации в гене рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) (*TSHR*) (NP\_000360.2). Гетерозиготные мутации гена *TSHR* приводят к частичной резистентности к ТТГ, гомозиготные и компаунд-гетерозиготные — к гипоплазии ЩЖ и полной резистентности. В последние десятилетия в зарубежной литературе появляется все больше данных, касающихся изучения этой проблемы, в то время как отечественные публикации ограничены единичными исследованиями. Изучение этого вопроса необходимо для понимания этиологии, патогенеза заболевания и особенностей тактики наблюдения и лечения пациентов.

**ЦЕЛЬ.** Оценить частоту встречаемости патогенных вариантов гена *TSHR* у детей с дисгенезией ЩЖ при ВГ, изучить пути наследования заболевания в семьях и оценить фенотипические особенности.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено одноцентровое интервенционное одномоментное несравнительное исследование. Обследованы дети с ВГ, обусловленным дисгенезией ЩЖ. Пациентам проведены УЗИ шеи и радиоизотопная визуализация тиреоидной ткани. Обследование проведено на фоне отмены гормональной терапии либо до ее начала. Произведена оценка структуры дисгенезии ЩЖ, выполнен поиск вариантов в гене *TSHR* методом NGS, обследованы родители и сибсы пациентов с мутациями гена *TSHR*.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включены 95 детей (75 девочек; 20 мальчиков). Возраст на момент обследования составил 6,2 года [4,5; 8,9], медиана уровня неонатального ТТГ — 157,5 мЕ/л [60,9; 257,2]. Эктопия ЩЖ выявлена у 52% детей, аплазия — у 36%, гипоплазия и гемиагенезия — у 10 и 2% соответственно.

Мутации гена *TSHR* выявлены в 5,3% случаев (у 5 из 95 детей). Два ребенка имели моноаллельные варианты последовательности (по 1 гетерозиготному варианту — p.R450H и p.D487N), 3 — биаллельные (у 2 пробандов выявлена гомозиготная мутация p.S49Afs\*9, 1 ребенок был компаунд-гетерозиготен по p.A485D и p.R450H). У всех пациентов по данным УЗИ имелась гипоплазия ЩЖ разной степени выраженности. Троим детям проведена тиреосцинтиграфия, выявлен сниженный захват радиофармакологического препарата (0,3–0,9%).

Обследование 15 членов семей выявило 9 человек с мутациями гена *TSHR*, при этом нарушений функции ЩЖ на момент обследования не было выявлено ни в одном случае.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Частота мутаций гена *TSHR*, по нашим данным, составила 5,3%. Выявлены 2 ранее не описанные гетерозиготные мутации. Генетическое исследование может помочь с постановкой диагноза, определением дальнейшего наблюдения и генетического консультирования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденный гипотиреоз; дисгенезия щитовидной железы; эктопия щитовидной железы; гипоплазия щитовидной железы; рецептор ТТГ; *TSHR*; резистентность к ТТГ; неаутоиммунный субклинический гипотиреоз.

## PATHOGENIC *TSHR* VARIANTS IN CHILDREN WITH THYROID DYSGENESIS

© Ekaterina V. Shreder<sup>1,2\*</sup>, Tatiana A. Vadina<sup>1</sup>, Ekaterina N. Solodovnikova<sup>1</sup>, Viktoria V. Zakharova<sup>1</sup>, Mikhail V. Degtyarev<sup>1</sup>, Marina B. Konyukhova<sup>2</sup>, Natalia V. Sergeeva<sup>3</sup>, Olga B. Bezlepina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Children's polyclinic of Dmitrov City Hospital, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Loss-of-function mutations in the TSH receptor gene (*TSHR*) (NP\_000360.2) are the potential causes of thyroid dysgenesis in patients with congenital hypothyroidism. Heterozygous variants of the *TSHR* gene lead to partial resistance to TSH, homozygous and compound heterozygous variants have been shown to cause CH due to thyroid hypoplasia or TSH resistance. Recently more and more articles in this field have appeared in the international literature sources, while local publications are limited. The studies are necessary to understand the etiology, pathogenesis of the disease, to improve the management of these patients.

**AIM:** To assess the frequency of incidence of pathogenic variants of the *TSHR* gene in children with CH due to thyroid dysgenesis. To study inheritance and phenotypic patterns of CH in families.



**MATERIALS AND METHODS:** In this single-center interventional one-stage non-comparative study a group of CH patients was examined. The patients underwent neck ultrasound and radionuclide imaging. The examination was performed 14 days after hormone replacement therapy suspension or prior to its initiation. The structure of thyroid dysgenesis was estimated, genetic testing for mutations in the TSHR gene was performed using the NGS method.

**RESULTS:** The study included 95 children with primary CH (75 girls; 20 boys). The patients' median age at the time of examination was 6.2 years [4.5; 8.9], the median level of neonatal TSH was 157.5 mU/l [60.9; 257.2]. Ectopic thyroid was found in 52% of children, aplasia in 36%, hypoplasia and hemiagenesis in 10% and 2%, respectively. In 5.4% of cases (in 5 out of 95 patients), different variants of the TSH gene were detected. Two children had heterozygous p.R450H and p.D487N variants in TSHR gene, two patients was homozygous for the p.S49Afs \* 9 variant, one child had compound heterozygous variants (p.A485D and p.R450H). According to ultrasound imaging, all patients had thyroid hypoplasia of varying severity. Three children underwent thyroid scintigraphy, which revealed decreased  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate uptake (0.3–0.9%).

**CONCLUSION:** In our study, the incidence of different variants in the TSHR gene in children with CH was 5.3%. Our analysis uncovered two previously undescribed variants. Genetic testing may be able to help with making the diagnosis, patient's management, and genetic counseling.

**KEYWORDS:** congenital hypothyroidism; thyroid dysgenesis; ectopia of the thyroid gland; thyroid hypoplasia; resistance to TSH; TSHR; nonautoimmune isolated hyperthyrotropinemia.

## ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный гипотиреоз (ВГ) у большинства пациентов обусловлен дисгенезией щитовидной железы (ЩЖ) [1–5]. В ее структуре выделяют эктопию, аплазию, гипоплазию и гемиагенезию. Дисгенезия чаще является sporadической, однако в ряде случаев идентифицируется генетическая причина [6].

Одна из возможных причин — мутация в гене рецептора ТТГ (*TSHR*), который принадлежит к семейству рецепторов, связанных с G-белком (гуанин-нуклеотид-связывающий белок) [6]. В литературе описаны как активирующие, так и инактивирующие мутации в гене *TSHR*, влияющие на способность ЩЖ синтезировать гормоны. Известно, что инактивирующие мутации вызывают резистентность к тиреотропному гормону (ТТГ) и могут приводить к ВГ [6, 7]. В статье приводятся данные пациентов с ВГ, обусловленным инактивирующими мутациями *TSHR*.

Резистентность к ТТГ представляет собой снижение чувствительности фолликулов ЩЖ к стимуляции ТТГ вследствие генетических дефектов [7]. Гетерозиготные мутации гена *TSHR* приводят к частичной резистентности к ТТГ, в то время как гомозиготные и компаунд-гетерозиготные — к гипоплазии ЩЖ и полной резистентности к ТТГ [8–12].

В последние десятилетия в зарубежной литературе появляется все больше данных по изучению этой проблемы, проводится анализ частоты и клинических проявлений гипотиреоза. В 2021 г. Da D.-Z. и соавт. [13] опубликован крупный систематический обзор, касающийся изучения патогенных вариантов *TSHR* при ВГ, частоты их встречаемости и клинических особенностей пациентов с этим генотипом. Отечественные публикации ограничены единичными исследованиями [14–16].

Поскольку ген *TSHR* является одним из факторов, участвующих в развитии ВГ, обусловленного гипоплазией, его изучение в клинической практике необходимо для понимания этиологии, патогенеза заболевания и особенности тактики ведения пациентов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту встречаемости патогенных вариантов гена *TSHR* у детей с дисгенезией ЩЖ при ВГ, изучить

пути наследования заболевания в семьях и оценить фенотипические особенности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Обследование пациентов проведено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — ЭНЦ).

*Время исследования.* В исследование включены пациенты, обследованные с ноября 2020 г. по июль 2022 г.

### Изучаемые популяции

*Критерии включения в исследование:*

1. дети с ВГ, обусловленным дисгенезией ЩЖ от 0 до 18 лет;
2. родители и сибсы пациентов с мутациями гена *TSHR*;
3. подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* отзыв согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании.

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное одномоментное несравнительное исследование. Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения.

На **первом** этапе определена группа пациентов: в исследование включены дети с ВГ, обусловленным дисгенезией ЩЖ, которым проведены:

1. лабораторное обследование: определение уровней ТТГ, свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>), тиреоглобулина (ТГ);
2. инструментальная диагностика — комплексная визуализация тиреоидной ткани, сочетающая УЗИ шеи, планарную скintiграфию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) шеи и верхнего средостения с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом;
3. молекулярно-генетическое исследование генов-кандидатов, ответственных за развитие ВГ.

Инструментальная диагностика и определение уровня ТГ проводились на фоне отмены гормональной терапии в течение 14 дней.

На **втором** этапе произведена оценка структуры дисгенезии ЩЖ у детей с ВГ, выполнен поиск вариантов в гене *TSHR*.

На **третьем** этапе обследованы родители и сибсы пациентов с выявленными мутациями гена *TSHR*, которым проведено секвенирование фрагмента ДНК по Сэнгеру при известной мутации. Членам семьи, у которых выявлены мутации этого гена, проведены УЗИ ЩЖ и определение уровней ТТГ и св.Т<sub>4</sub>.

#### Описание медицинского вмешательства

**Лабораторное обследование** — определение уровней ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, ТГ в сыворотке крови проводилось в клинико-диагностической лаборатории ЭНЦ. Лабораторные исследования выполнены на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT i2000sr (Abbott).

**УЗИ** проводилось врачом ультразвуковой диагностики на аппарате Voluson E8 expert (GE Healthcare) с линейным датчиком 11L. Исследование проведено с использованием цветового и энергетического доплеровского картирования.

**Сцинтиграфия ЩЖ (области шеи и верхнего средостения)** проводилась в отделении радионуклидной диагностики на гамма-камере ОФЭКТ Discovery NM630 с применением 99mTc-пертехнетата. Доза радиофармпрепарата (РФП) рассчитывалась индивидуально в зависимости от массы тела пациента с помощью калькулятора вводимой активности PedDose в МБк и мКи (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator>). Раствор натрия 99mTc-пертехнетата получали путем элюирования генератора 99Mo/99mTc стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Получаемый из генератора РФП вводился внутривенно в процедурном кабинете. Исследование проводилось через 15–20 мин после внутривенного введения РФП на гамма-камере в положении пациента лежа на спине в режиме статического планарного снимка (10 мин) и затем в режиме ОФЭКТ (15 мин). Обработка полученных данных выполнялась на рабочей станции Xeleris (GE Healthcare) с использованием итеративных методов реконструкции данных и получением трехмерного изображения распределения РФП в тканях шеи и верхнего средостения с последующим описанием анатомо-физиологических характеристик визуализирующейся тиреоидной ткани.

**Молекулярно-генетическое исследование** проводилось в лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний. Забор крови проводился из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробирки с консервантом этилендиаминтетраацетатом в концентрации 1,2–2,0 мг на 1 мл крови. Геномную ДНК извлекали роботизированной станцией Allsheng Autopure-96 (Hangzhou Allsheng Instruments Co., Ltd., China) из периферической крови с использованием набора для выделения геномной ДНК из цельной крови NucleoMag Blood (MN). Выделенную ДНК качественно и количественно анализировали с помощью Quant-iT™ dsDNA HS Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) и спектрофотометра Eppendorf Biospectrometer Fluorescence (Eppendorf AG, Germany) соответственно. Подготовку библиотеки ампликонов, подготовку и обогащение матрицы ДНК проводили в соответствии с протоколами производителей (Roche (La Roche Ltd)). Кастомная панель включала в том числе

кодирующие области 28 генов: *CACNA1C*, *DUOX1*, *DUOX2*, *DUOX2A2*, *FOXE1*, *GLIS3*, *GNAS*, *IGSF1*, *IYD*, *KMT2D*, *NKX2-1*, *NKX2-5*, *PAX8*, *SECISBP2*, *SLC16A2*, *SLC26A4*, *SLC5A5*, *TBX1*, *TG*, *THRA*, *THRB*, *TPO*, *TRH*, *TRHR*, *TSHB*, *TSHR*, *TTR*, *UBR1*, которые, по научным литературным данным и базе данных из OMIM, были описаны при гипотиреозе. Исследование проведено методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x150 п.о.).

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (HG38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов (SIFT, PolyPhen-2 HDIV, Polyphen-2 HVAR, PROVEAN, CADD). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost.

Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные, не включены в заключение.

Анализировались панели, средняя глубина покрытия которых была не менее 70x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x — не менее 97%.

Стоит отметить, что метод NGS не позволяет достоверно выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п.о., мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Методика NGS не предназначена для определения фазы пар гетерозиготных мутаций и выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

Для подтверждения патогенности обнаруженных вариантов в гене *TSHR* проведено секвенирование по Сэнгеру ДНК крови родителей и сибсов на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500.

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол №17 от 28.10.2020. Информированное согласие получено от всех обследованных пациентов. В том случае, если возраст обследованных не достиг 15 лет, информированное согласие подписано законным представителем.



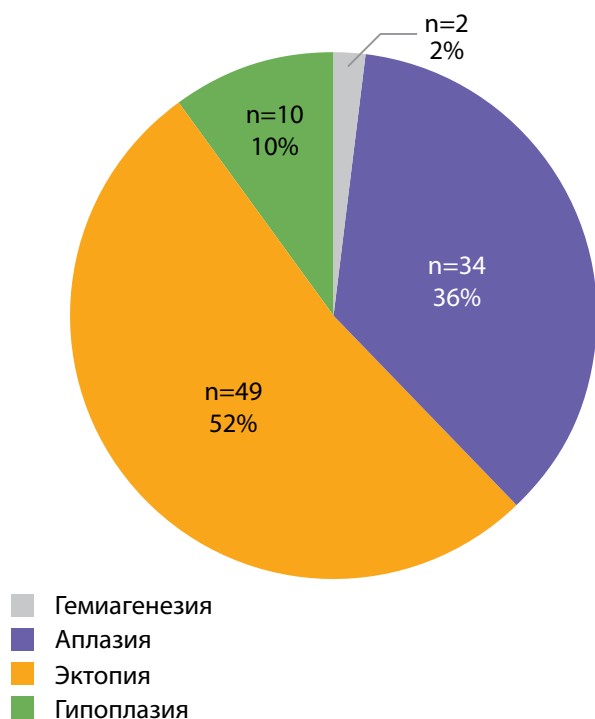


Рисунок 1. Структура дисгенезии щитовидной железы у детей с врожденным гипотиреозом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 95 детей с ВГ, обусловленным дисгенезией ЩЖ (75 девочек; 20 мальчиков). Возраст на момент обследования составил 6,2 года [4,5; 8,9], медиана уровня неонатального ТТГ — 157,5 мЕ/л [60,9; 257,2]. Структура дисгенезии (по данным метода комплексной визуализации тиреоидной ткани) представлена на рисунке 1. Эктопия ЩЖ наблюдалась в половине случаев (52%), аплазия ЩЖ имела у 36% пациентов, гипоплазия и гемиагенезия — у 10 и 2 пациентов соответственно.

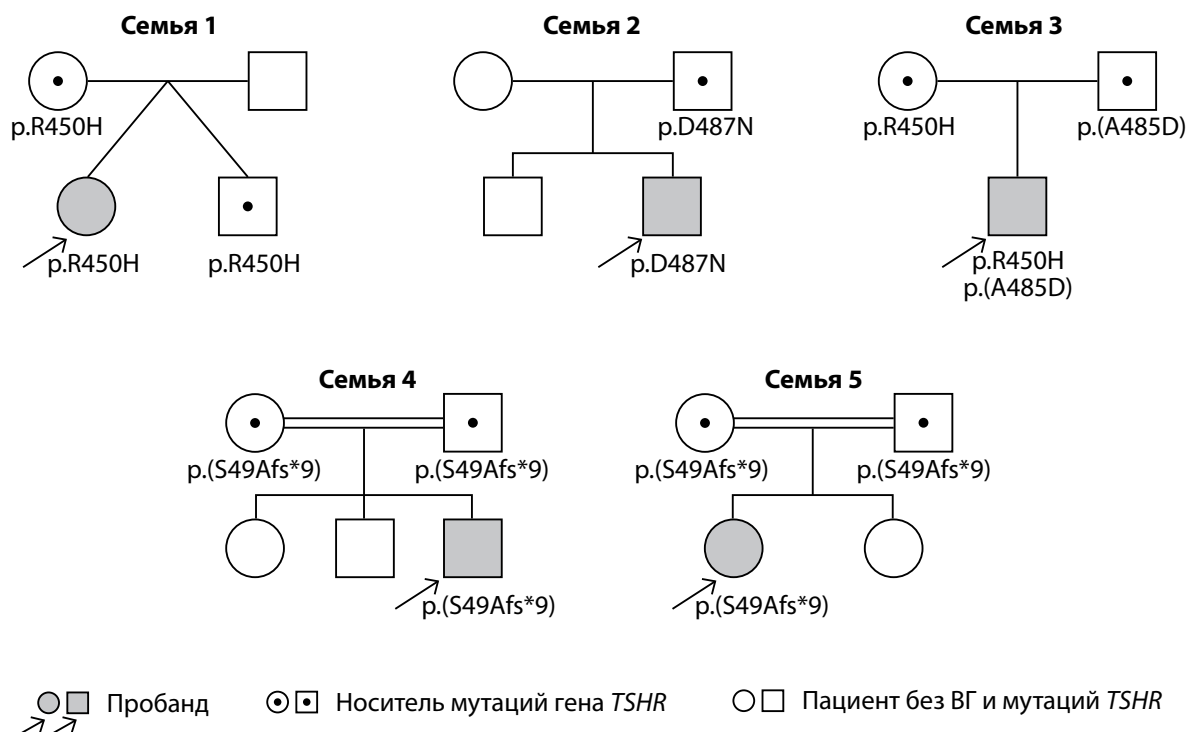
По результатам молекулярно-генетического исследования мутации гена *TSHR* выявлены в 5,3% случаев (у 5 из 95 детей). Два пациента (NN1-2) имели моноаллельные варианты последовательности: пациент 1 имел гетерозиготный вариант p.R450H, а пациент 2 — гетерозиготный p.D487N. Три ребенка (N3-5) имели биаллельные мутации: у 2 пробандов (дети от близкородственного брака — родители троюродные брат и сестра) выявлена гомозиготная мутация p.S49Afs\*9, 1 ребенок был компаунд-гетерозиготен по p.A485D и p.R450H. В таблице 1 представлены результаты обследования пациентов.

В неонатальном периоде 3 детей (NN1-3) имели повышение уровня ТТГ по данным скрининга от 10,8 до 15,1 Ед/л, в то время как у ребенка (N5) с гомозиготной

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с изменениями в гене *TSHR* (NM\_000369.5)

| Пациент | Уровень ТТГ при диагностике ВГ       |                                                       | Результаты обследования в ЭНЦ             |                          |                                         |                                                                   |                                                | Результаты молекулярно-генетического исследования |                |       |            |                                       |                     |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------|-------|------------|---------------------------------------|---------------------|
|         | ТТГ неонатальный, мЕ/л (норма до 10) | ТТГ венозной крови, мЕ/л (подтверждающая диагностика) | Возраст на момент обследования в ЭНЦ, лет | ТГ, нг/мл (норма 3,5–77) | Объем ЩЖ по данным УЗИ, см <sup>3</sup> | Индекс захвата технеция по данным сцинтиграфии, % (норма 0,8–1,7) | Суточная доза левотироксина натрия, мкг/кг/сут | Изменение аминокислот                             | Изменение кДНК | Экзон | Зиготность | Классификация ACMG                    | Описана/ не описана |
| N1      | 10,8                                 | 14,2                                                  | 4,2                                       | 55,5                     | 1,2                                     | 0,3                                                               | 1,8                                            | R450H                                             | c.1349G>A      | 10    | Het        | Патогенный                            | Описана             |
| N2      | 12,9                                 | 23,4                                                  | 4,7                                       | 30,7                     | 1,6                                     | 0,5                                                               | 2,4                                            | D487N                                             | c.1459G>A      | 10    | Het        | Неопределенная клиническая значимость | Не описана          |
| N3      | 15,1                                 | 23,3                                                  | 4,3                                       | 90,1                     | 1,1                                     | 0,9                                                               | 2,5                                            | A485D                                             | c.1454C>A      | 10    | ComHet     | Вероятно патогенная                   | Не описана          |
|         |                                      |                                                       |                                           |                          |                                         |                                                                   |                                                | R450H                                             | c.1349G>A      | 10    |            | Вероятно патогенная                   | Описана             |
| N4      | Нет данных                           | 28,4                                                  | 7,3                                       | 0,9                      | 0,1                                     | Не проведена                                                      | 3,7                                            | S49Afs*9                                          | c.144del       | 1     | Homo       | Патогенная                            | Описана             |
| N5      | 96,8                                 | 317,3                                                 | 7,0                                       | 1,6                      | 0,5                                     | Не проведена                                                      | 3,5                                            | S49Afs*9                                          | c.144del       | 1     | Homo       | Патогенная                            | Описана             |

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: Het — гетерозиготная мутация; ComHet — компаунд-гетерозиготная мутация; Homo — гомозиготная мутация.

Рисунок 2. Родословные пациентов с мутацией в гене *TSHR* (NP\_000360.2).

мутацией и выраженной гипоплазией ЩЖ выявлено значительное повышение ТТГ — до 96,8 мЕд/л. У всех пациентов по данным УЗИ отмечалась гипоплазия ЩЖ разной степени выраженности. Троим детям проведена тиреосцинтиграфия, по данным которой обращал на себя внимание сниженный захват РФП (со значениями от 0,3 до 0,9%). Суточная доза левотироксина натрия у детей с гетерозиготными и компаунд-гетерозиготной мутациями была ниже, чем у детей с гомозиготной мутацией (табл. 1), что также свидетельствовало в пользу резистентности различной степени выраженности.

Для уточнения цис-/транс-положения найденных вариантов проведены секвенирование по Сэнгеру всем членам семей пробандов (NN1-5) и оценка фенотипа родственников. Обследование членов семьи (n=15) выявило еще 9 человек с мутациями гена *TSHR* (NP\_000360.2): 3 из них были гетерозиготны по p.R450H, 1 — по p.D487N, 1 — по p.A485D, и 4 родителей из 2 семей имели по одной гетерозиготной мутации p.S49Afs\*9. Для пациента N3 мы подтвердили компаунд-гетерозиготность мутации. Пациенты N4 и N5 родились от близкородственных браков (родители являются троюродными братом и сестрой). Учитывая обнаружение одинаковой мутации в этих семьях и факт их проживания в одной республике, можно предположить родственную связь этих семей. Родословная пациентов и выявленные изменения представлены на рисунке 2.

У членов семьи, являющихся носителями мутаций, определены уровни ТТГ и св.Т<sub>4</sub>, нарушений функции ЩЖ не выявлено, объем ЩЖ у родителей варьировал от 6,4 до 18,4 см<sup>3</sup>. Интересным является то, что у пациента N1 имеется дизиготный близнец 4,2 года, носитель аналогичной мутации, у которого на момент обследования уровни ТТГ и св.Т<sub>4</sub> были в пределах нормальных значений, объем ЩЖ — 2,3 см<sup>3</sup>. Таблица 2 демонстрирует результаты обследования членов семьи.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В группе обследованных детей с ВГ, обусловленным дисгенезией ЩЖ, преобладает эктопия — 52%, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [3, 4, 17, 18]. Второе место по частоте занимает аплазия (36%). На долю гипоплазии и гемиагенезии приходится 10 и 2% соответственно. Известно, что гипоплазия в ряде случаев обусловлена мутациями в гене *TSHR* [13].

Согласно систематическому обзору Da D.-Z. и соавт. 2021 г. [13], включавшему анализ данных 3975 детей с ВГ из 23 стран (представленных в 44 исследованиях «случай-контроль»), средняя частота патогенных вариантов в гене *TSHR* составила 7,83%. Частота патогенных вариантов в гене *TSHR* зависит от популяций и варьирует от 0 (Бразилия) до 29% (Израиль). Также обращает на себя внимание выраженная вариабельность в рамках одной популяции: в различных исследованиях, проведенных в Италии, она варьирует от 0 до 30,6%. Средняя частота патогенных вариантов в Европе была значительно ниже, чем в Азии.

Частота мутаций гена *TSHR* у пациентов с гипоплазией ЩЖ в российской популяции составила 5,3%. Наши результаты сопоставимы с результатами, полученными в Японии (Narumi S. и соавт. [19] — 5,88%), в Китае (Fang Y. и соавт. [20] — 5,91%, Ma S.G. и соавт. [21] — 5,56%, Qiu Y.L. и соавт. [22] — 5%) и Кореи (Park K.J. и соавт. [23] — 5,29%). Отечественные публикации ограничены, по данным Макрецькой Н.А. и соавт. [15], частота составила 3,73%.

Изучение структуры и функции гена важно для лучшего понимания патогенеза заболевания, а данные о типе наследования и варианте мутации могут помочь в своевременной диагностике нарушений функции ЩЖ у членов семьи.

Известно, что ген *TSHR* впервые клонирован Parmentier M. и соавт. [24] в 1989 г. и изначально

Таблица 2. Результаты секвенирования по Сэнгеру при известной мутации *TSHR* (NM\_000369.5) и фенотип щитовидной железы

| Пациент, N | Возраст на момент обследования, лет | Член семьи | Изменение аминокислот | Изменение кДНК | Экзон | Зиготность | Классификация ACMG                    | ТТГ, мЕ/л      | св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л | Объем ЩЖ, см <sup>3</sup> |
|------------|-------------------------------------|------------|-----------------------|----------------|-------|------------|---------------------------------------|----------------|-----------------------------|---------------------------|
| N1         | 35                                  | Мать       | <b>R450H</b>          | с.1349G>A      | 10    | Het        | Патогенный                            | 2,3            | 11,4                        | 16,8                      |
|            | 52                                  | Отец       | Не выявлено           | Не выявлено    |       |            |                                       |                |                             |                           |
|            | 4,2                                 | Брат       | <b>R450H</b>          | с.1349G>A      | 10    | Het        | Патогенный                            | 3,1            | 12,8                        | 2,3                       |
| N2         | 40                                  | Мать       | Не выявлено           | Не выявлено    |       |            |                                       |                |                             |                           |
|            | 44                                  | Отец       | <b>D487N</b>          | с.1459G>A      | 10    | Het        | Неопределенная клиническая значимость | 2,2            | 12,6                        | 12,3                      |
|            | 13                                  | Брат       | Не выявлено           | Не выявлено    |       |            |                                       |                |                             |                           |
| N3         | 40                                  | Мать       | <b>R450H</b>          | с.1349G>A      | 10    | Het        | Вероятно патогенная                   | Не обследована | Не обследована              | Не обследована            |
|            | 41                                  | Отец       | <b>A485D</b>          | с.1454C>A      | 10    | Het        | Вероятно патогенная                   | Не обследован  | Не обследован               | Не обследован             |
| N4         | 32                                  | Мать       | <b>S49Afs*9</b>       | с.144del       | 1     | Het        | Патогенный                            | 3,4            | 14,2                        | 6,4                       |
|            | 38                                  | Отец       | <b>S49Afs*9</b>       | с.144del       | 1     | Het        | Патогенный                            | 2,9            | 14,2                        | 18,4                      |
|            | 11                                  | Сестра     | Не выявлено           | Не выявлено    |       |            |                                       |                |                             |                           |
|            | 10                                  | Брат       | Не выявлено           | Не выявлено    |       |            |                                       |                |                             |                           |
| N5         | 29                                  | Мать       | <b>S49Afs*9</b>       | с.144del       | 1     | Het        | Патогенный                            | 2,2            | 12,9                        | 9,2                       |
|            | 34                                  | Отец       | <b>S49Afs*9</b>       | с.144del       | 1     | Het        | Патогенный                            | 1,6            | 15                          | 11,8                      |
|            | 3                                   | Сестра     | Не выявлено           | Не выявлено    |       |            |                                       |                |                             |                           |

обнаружен у мышей *Tshr<sup>hyt/hyt</sup>* как ген, влияющий на дифференцировку ЩЖ [25].

Akamizu T. и соавт. в 1990 г. [26] картировали ген *TSHR* на длинном плече 14 хромосомы человека (14q). Rousseau-Merck M. и соавт. [27] и Libert F. и соавт. [28] путем гибридизации *in situ* локализовали его до 14q31. Ген содержит 10 экзонов, состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, соединенных дисульфидной связью. *TSHR* представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который экспрессируется на базолатеральной мембране тироцитов [29]. Основные его функции — это связывание ТТГ, регуляция роста и пролиферации клеток ЩЖ и участие в синтезе тиреоидных гормонов. ТТГ оказывает свое биологическое действие путем связывания с внеклеточным доменом рецептора ТТГ, расположенного на плазматической мембране тироцитов. Ген *TSHR* состоит из 7 трансмембранных доменов (transmembrane domain; TMD), соединенных через линкерную область (шарнирную область) с крупным внеклеточным доменом (extracellular domain; ECD), в основном состоящим

из последовательности нескольких лейцин-богатых регионов (leucine-rich repeat regions; LRR) (рис. 3). Лейцин-богатые регионы собираются в структуру, похожую на подкову, с бета-нитеями LRR, образующими вогнутую поверхность для связывания лиганда. TMD состоит из альфа-спиральных трансмембранных сегментов, соединенных внеклеточными петлями, контактирующими с лигандом ECD, и внутриклеточными петлями, участвующими в связывании G-белка [7]. Крупный ECD кодируется первыми 9 экзонами, а трансмембранные сегменты и карбоксильный конец — 10-м экзоном.

Инактивирующие мутации могут быть причиной развития ВГ с нарушением роста ЩЖ, приводящего к гипоплазии [7]. Для гипотиреоза, обусловленного мутациями гена *TSHR*, описаны как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный типы наследования [6–7].

Резистентность к гену *TSHR* зависит от зиготности и типа мутации [7, 13] и варьирует от субклинического до тяжелого гипотиреоза. Выраженность



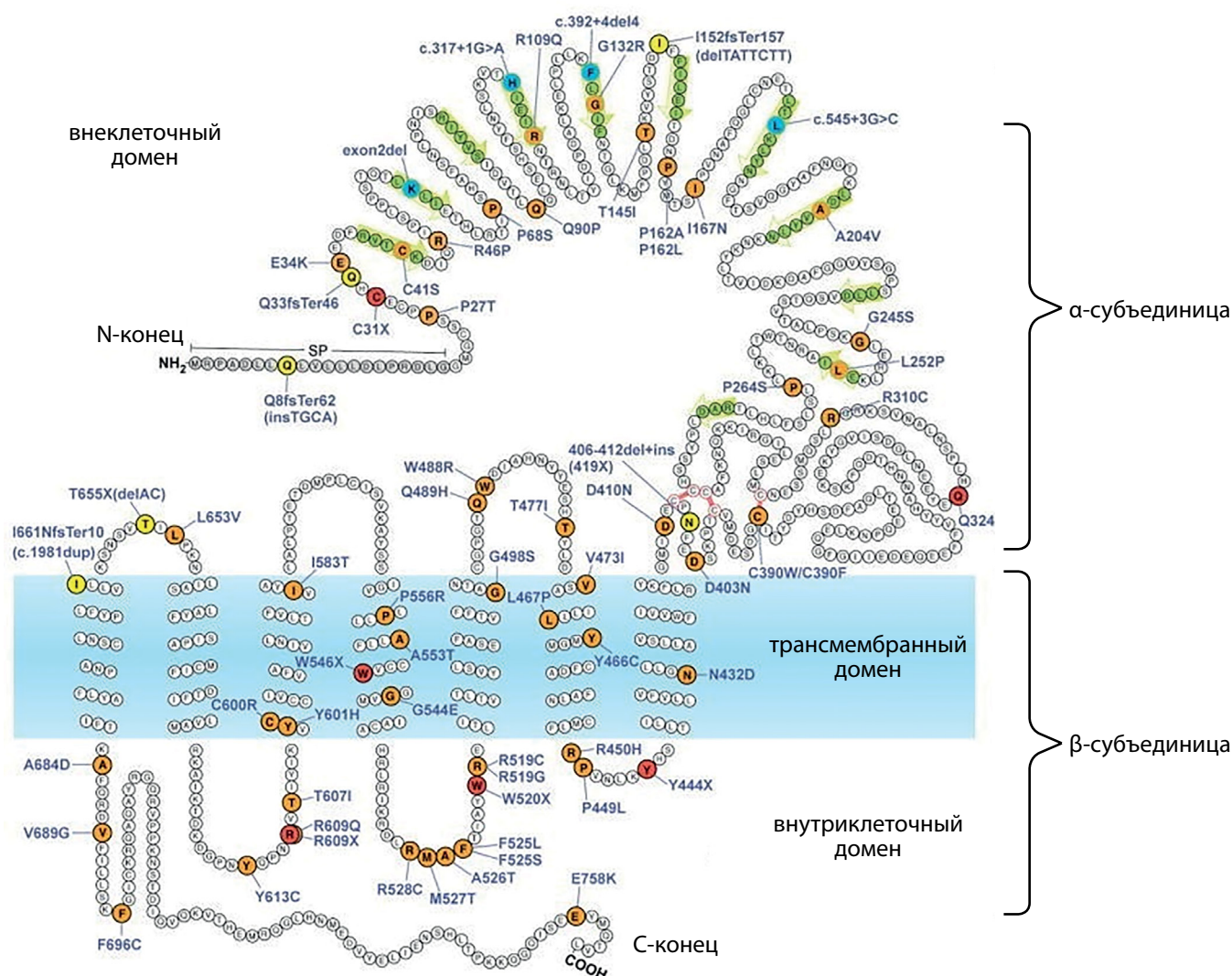


Рисунок 3. Модель *TSHR* с расположением подтвержденных и предполагаемых инактивирующих мутаций, выявленных у пациентов с резистентностью к ТТГ (адаптирован из [7]; с изменениями).

резистентности к ТТГ связана с типом и локализацией мутации гена *TSHR*: полная потеря функции вследствие биаллельных инактивирующих мутаций обычно приводит к тяжелому ВГ с характерными клиническими проявлениями, в то время как носители других биаллельных мутаций (гомозиготные или компаунд-гетерозиготы) имеют легкую форму заболевания, проявляющуюся в виде субклинического гипотиреоза [7, 30]. Пациенты с моноаллельными дефектами гена *TSHR*, с учетом частичной компенсации, могут не выявляться при неонатальном скрининге [31]. Таким образом, у пациентов с неаутоиммунным повышением ТТГ и низким или нормальным уровнем св.Т<sub>4</sub> при проведении дифференциальной диагностики необходимо помнить о таком редком состоянии, как резистентность к ТТГ. В такой ситуации генетическое исследование может помочь с постановкой диагноза.

У гомозиготных носителей вариантов с потерей функции может наблюдаться выраженная гипоплазия ЩЖ, которая в ряде случаев принимается за аплазию ввиду отсутствия или снижения захвата РФП на скintiграфии. В этом случае определяемый уровень сывороточного ТГ позволяет дифференцировать гипоплазию от аплазии ЩЖ [7].

Таким образом, пациенты с гомозиготными вариантами с потерей функции гена *TSHR* нуждаются в раннем начале заместительной терапии левотироксином в высокой дозе, что демонстрируют пациенты N4 и N5. Пациенты N1–3 демонстрируют более мягкий фенотип и нуждаются в меньшей заместительной дозе препарата.

Все выявленные нами варианты у пробандов 4 и 5 представляют собой мутации с потерей функции (LOF-варианты) [7]. У 2 детей выявлен вариант p.R450H, который наиболее распространен в Азии [32, 33]. Мама пациентки N1 по национальности азербайджанка, мама ребенка N3 — киргизка. Изменения у пациентов N4–5 — p.S49Afs\*9 описаны лишь в российской популяции [34] и по совокупности данных являются патогенными. Две другие мутации — p.D487N и p.A485D, обнаруженные у пациентов 2 и 3, в литературе ранее не упоминались. Согласно нашим данным, с учетом фенотипа, можно предположить их участие в развитии заболевания, а следовательно, требуется дальнейшее изучение для подтверждения их патогенности.

Секвенирование гена *TSHR* у членов семей показало, что пациенты с двумя обнаруженными мутациями (гомозиготные и компаунд-гетерозиготные) унаследовали их от здоровых родителей, имеющих одну мутацию

в гетерозиготном состоянии и нормальную функцию и объем ЩЖ. В семьях, где у пациента была найдена только одна мутация в гетерозиготном состоянии, родитель — носитель мутации не имел клинических и биохимических признаков гипотиреоза. Учитывая предполагаемый аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, вероятнее всего, второй генетический вариант в таких семьях не был идентифицирован ввиду ограничений метода высокопроизводительного секвенирования и требует дальнейшего поиска другими генетическими методами исследования. Целесообразно динамическое наблюдение членов семьи с гомозиготными мутациями с оценкой функции ЩЖ.

При частичной резистентности к ТТГ в ряде исследований было показано, что наличие повышенного уровня ТТГ может быть достаточным для адекватной выработки гормонов ЩЖ [11, 14, 35] и не всегда требует назначения заместительной терапии у детей [7].

В 1999 г. создана база данных [36], объединяющая сведения о пациентах с мутациями гена *TSHR*, включающая клиническую картину и функциональную характеристику мутаций. Последнее обновление базы произведено в 2018 г., зарегистрировано 130 семейных и 60 спорадических случаев нечувствительности к ТТГ с инактивирующими мутациями гена *TSHR* [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота мутаций гена *TSHR* у пациентов с ВГ, обусловленным дисгенезией ЩЖ, по нашим данным, составила 5,3% и во всех случаях сопровождалась гипоплазией ЩЖ. Выявлены 2 ранее не описанные мутации — p.D487N и p.A485D и 2 описанные — p.R450H и p.S49Afs\*9, участие которых можно предположить в развитии заболевания. Для подтверждения их патогенности необходимы дополнительные функциональные исследования. В работе изучены пути наследования, наиболее вероятен аутосомно-рецессивный тип наследования.

Учитывая полученные данные и результаты других исследований, в случае полной резистентности к ТТГ назначение левотироксина натрия обязательно. В случае мутации гена *TSHR* с частичной резистентностью

к ТТГ (субклинический гипотиреоз) назначение терапии остается дискуссионным, поскольку в большинстве случаев повышенных уровней ТТГ бывает достаточно для поддержания нормальной концентрации тиреоидных гормонов. Терапия калия йодидом в данном случае неэффективна.

Таким образом, определение генетической основы у детей с незначительным повышением ТТГ по данным скрининга и гипоплазией ЩЖ, а также у людей с неаутоиммунным субклиническим гипотиреозом может помочь в постановке диагноза и определить тактику наблюдения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках Государственного задания в части реализации протокола клинической апробации: «Метод гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани для топической и функциональной диагностики ВГ у детей» (№2019-15-21), а также при поддержке Благотворительного фонда «Культура благотворительности» в рамках программы «Альфа-Эндо» (молекулярно-генетический блок обследования).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Шредер Е.В. — концепция и дизайн исследования, предоставление материалов исследования и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Безлепкина О.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, внесение ценных замечаний; Вагина Т.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Конюхова М.Б., Сергеева Н.В. — предоставление материалов исследования; Дегтярев М.В., Солодовникова Е.В., Захарова В.В. — предоставление материалов исследования, редактирование текста, внесение ценных замечаний.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Благодарности.** Авторы выносят благодарность Благотворительному фонду «Культура благотворительности» в рамках программы «Альфа-Эндо» за финансирование молекулярно-генетического исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Deladoëy J, Bélanger N, Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Québec. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3158-3161. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0527>
2. Clerc J. Imaging the thyroid in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):203-220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.04.011>
3. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol.* 2016;26(2):100-105.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.11.005>
4. Шредер Е.В., Вагина Т.А., Конюхова М.Б., и др. Эктопия щитовидной железы: особенности клиники и диагностики у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 66. — №3. — С. 76-85. [Shreder EV, Vadina TA, Konyukhova MB, et al. Ectopic thyroid gland: clinical features and diagnostics in children. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(3):76-85. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12876>
5. Шредер Е.В., Вагина Т.А., Конюхова М.Б., и др. Врожденный гипотиреоз — особенности визуализации ткани щитовидной железы / В кн.: *Сборник тезисов конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям с международным участием: «Достижения науки в практику детского эндокринолога»*. 4–5.12.2021, онлайн-формат. 71 с. [Shreder EV, Vadina TA, Konyukhova MB, et al. Vrozhdennyi gipotireoz — osobennosti vizualizatsii tkani shchitovidnoi zhelezy. In: *Sbornik tezisov konferentsii po orfannym zabolevaniyam i detским эндокринным заболеваниям с международным участием: «Достижения науки в практику детского эндокринолога»*. 4–5.12.2021. 71 p. (In Russ.).]
6. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: A 2020–2021 consensus guidelines update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021;31(3):387-419. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>

7. Grasberger H, Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(2):183-194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.03.004>
8. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2549-2555. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8536>
9. Rapa A, Monzani A, Moia S, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: A wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2414-2420. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0375>
10. Nicoletti A, Bal M, De Marco G, et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4187-4194. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0618>
11. Tenenbaum-Rakover Y, Grasberger H, Mamasiri S, et al. Loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene as a major determinant of hyperthyrotropinemia in a consanguineous community. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1706-1712. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1938>
12. Calebiro D, Gelmini G, Cordella D, et al. Frequent TSH receptor genetic alterations with variable signaling impairment in a large series of children with nonautoimmune isolated hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):E156-E160. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1938>
13. Da D-Z, Wang Y, Wang M, et al. Congenital Hypothyroidism Patients With Thyroid Hormone Receptor Variants Are Not Rare: A Systematic Review. *Inq J Heal Care Organ Provision, Financ.* 2021;58(5):004695802110679. doi: <https://doi.org/10.1177/00469580211067943>
14. Осиповская М.А., Кияев А.В., Макрецкая Н.А., и др. Синдром резистентности к тиреотропному гормону: описание семейного случая // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2015. — Т. 11. — №4. — С. 36-39. [Osipovskaya MA, Kiyaev AV, Makretskaya NA, et al. Resistance to thyrotropin: familial case report. *Clinical and experimental thyroidology.* 2015;11(4):36-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015436-39>
15. Макрецкая Н.А., Безлепкина О.Б., Колодкина А.А., и др. Молекулярно-генетические основы дисгенезии щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 64-71. [Makretskaya NA, Bezlepkina OB, Kolodkina AA, et al. Study of molecular basis of thyroid dysgenesis. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018;14(2):64-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9556>
16. Вадина Т.А., Шредер Е.В., Тюльпаков М.А., и др. Два случая врожденного гипотиреоза, обусловленного разными мутациями гена рецептора ТТГ / В кн.: *Сборник тезисов конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям с международным участием: «Достижения науки в практику детского эндокринолога».* 4-5.12.2021, онлайн-формат. С. 13. [Vadina TA, Shreder EV, Tiulpakov MA, et al. Dva sluchaya vrozhdennogo gipotireoza, obuslovlennogo raznymi mutatsiyami gena retseptora TTG. In: *Sbornik tezisev konferentsii po orfannym zabolevaniyam i detskim endokrinnyim zabolevaniyam s mezhdunarodnym uchastiem: «Dostizheniya nauki v praktiku detskogo endokrinologa».* 4-5.12.2021, onlain format. P. 13. (In Russ.)].
17. Worth C, Hird B, Tetlow L, et al. G557 Value of scintigraphy in identifying cause of congenital hypothyroidism. In: *British society for paediatric endocrinology and diabetes.* BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health; 2019. P. A225.2-A226. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-rcpch.540>
18. Шредер Е.В., Вадина Т.А., Ширяева Т.Ю., и др. Топическая диагностика тиреоидной ткани у детей с дисгенезией щитовидной железы при врожденном гипотиреозе / В кн.: *Сборник тезисов XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога».* 12-13.06.2021. — М.: ООО «Типография печатных дел мастер»; 2021. С. 183. [Shreder EV, Vadina TA, Shiriaeva TJu, et al. Topicheskaia diagnostika tireoidnoi tkani u detei s disgenезией shchitovidnoi zhelezy pri vrozhdennom gipotireoze. In: *Sbornik tezisev XVII Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii detskikh endokrinologov «Dostizheniya nauki v praktiku detskogo endokrinologa».* 12-13.06.2021. Moscow: ООО «Типография печатных дел мастер»; 2021. P. 183. (In Russ.)].
19. Narumi S, Muroya K, Abe Y, et al. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population-based genetic epidemiology study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1317-1323. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1767>
20. Fang Y, Sun F, Zhang R-J, et al. Mutation screening of the TSHR gene in 220 Chinese patients with congenital hypothyroidism. *Clin Chim Acta.* 2019;497:147-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.031>
21. Ma SG, Fang PH, Hong B, Yu WN. The R450H mutation and D727E polymorphism of the thyrotropin receptor gene in a Chinese child with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(12):1339-1344. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2010.209>
22. Qiu YL, Ma SG, Liu H, Yue HN. Two novel TSHR gene mutations (p.R528C and c.392+4del4) associated with congenital hypothyroidism. *Endocr Res.* 2016;41(3):180-184. doi: <https://doi.org/10.3109/07435800.2015.1124438>
23. Park KJ, Park HK, Kim YJ, et al. DUOX2 mutations are frequently associated with congenital hypothyroidism in the Korean population. *Ann Lab Med.* 2016;36(2):145-153. doi: <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.2.145>
24. Parmentier M, Libert F, Maenhaut C, et al. Molecular cloning of the thyrotropin receptor. *Science.* 1989;246(4937):1620-1622. doi: <https://doi.org/10.1126/science.2556796>
25. Stein SA, Oates EL, Hall CR, et al. Identification of a point mutation in the thyrotropin receptor of the hyt/hyt hypothyroid mouse. *Mol Endocrinol.* 1994;8(2):129-138. doi: <https://doi.org/10.1210/mend.8.2.8170469>
26. Akamizu T, Ikuyama S, Saji M, et al. Cloning, chromosomal assignment, and regulation of the rat thyrotropin receptor: expression of the gene is regulated by thyrotropin, agents that increase cAMP levels, and thyroid autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(15):5677-5681. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.15.5677>
27. Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Loosfelt H, et al. Assignment of the human thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) gene to chromosome 14q31. *Genomics.* 1990;8(2):233-236. doi: [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(90\)90276-z](https://doi.org/10.1016/0888-7543(90)90276-z)
28. Libert F, Passage E, Lefort A, et al. Localization of human thyrotropin receptor gene to chromosome region 14q3 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet.* 1990;54(1-2):82-83. doi: <https://doi.org/10.1159/000132964>
29. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The Thyrotropin (TSH)-Releasing Hormone Receptor: Interaction with TSH and Autoantibodies. *Endocr Rev.* 1998;19(6):673-716. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.19.6.0352>
30. Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, et al. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest.* 1997;99(12):3018-3024. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119497>
31. Lábadi Á, Grassi ES, Gellén B, et al. Loss-of-function variants in a Hungarian cohort reveal structural insights on TSH Receptor Maturation and Signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):E1039-E1045. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4511>
32. Chang WC, Liao CY, Chen WC, et al. R450H TSH receptor mutation in congenital hypothyroidism in Taiwanese children. *Clin Chim Acta.* 2012;413(11-12):1004-1007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.02.027>
33. Tsunekawa K, Yanagawa Y, Aoki T, et al. Frequency and clinical implication of the R450H mutation in the thyrotropin receptor gene in the Japanese population detected by Smart Amplification Process 2. *Biomed Res Int.* 2014;2014:964635. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/964635>
34. Makretskaya N, Bezlepkina O, Kolodkina A, et al. High frequency of mutations in 'dysmorphogenesis genes' in severe congenital hypothyroidism. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204323. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204323>
35. Mizuno H, Kanda K, Sugiyama Y, et al. Longitudinal Evaluation of Patients with a Homozygous R450H Mutation of the TSH Receptor Gene. *Horm Res Paediatr.* 2009;71(6):318-323. doi: <https://doi.org/10.1159/000223415>
36. Thyroid stimulating hormone receptor mutation database, 2023 [cited 01/12/2022]. Available from: [tsh-receptor-mutation-database.org](https://tsh-receptor-mutation-database.org).
37. Stephenson A, Lau L, Eszlinger M, Paschke R. The thyrotropin receptor mutation database update. *Thyroid.* 2020;30(6):931-935. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0807>



Рукопись получена: 06.12.2022. Одобрена к публикации: 29.12.2022. Опубликовано online: 28.02.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Шредер Екатерина Владимировна** [Ekaterina V. Shreder, MD]; адрес: Россия; 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>; SPIN-код: 7997-2501; e-mail: [evshreder@bk.ru](mailto:evshreder@bk.ru)

**Безлепкина Ольга Борисовна**, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 3884-0945; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: [olgabezlepkina@mail.ru](mailto:olgabezlepkina@mail.ru)

**Вади́на Татьяна Алексеевна**, к.м.н. [Tatiana A. Vadina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3876-6354>; SPIN-код: 8006-9139; e-mail: [klimenkopediatr@mail.ru](mailto:klimenkopediatr@mail.ru)

**Дегтярев Михаил Владимирович** [Mikhail V. Degtyarev, MD, PhD]; SPIN-код: 7725-7831; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; e-mail: [germed@mail.ru](mailto:germed@mail.ru)

**Конюхова Марина Борисовна**, к.м.н. [Marina B. Konyukhova, MD, PhD]; SPIN-код: 3497-8855; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0743-5915>; e-mail: [konyukhova-marina@bk.ru](mailto:konyukhova-marina@bk.ru)

**Солодовникова Екатерина Николаевна** [Ekaterina N. Solodovnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2406-9016>; e-mail: [solodovnikova.ekaterina@endocrincentr.ru](mailto:solodovnikova.ekaterina@endocrincentr.ru)

**Захарова Виктория Витальевна**, к.м.н. [Viktoria V. Zakharova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5949-5317>; e-mail: [neskvikk@mail.ru](mailto:neskvikk@mail.ru)

**Сергеева Наталия Вячеславовна** [Natalia V. Sergeeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7289-5999>; e-mail: [9153628774@mail.ru](mailto:9153628774@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Шрёдер Е.В., Вади́на Т.А., Солодовникова Е.Н., Захарова В.В., Дегтярев М.В., Конюхова М.Б., Сергеева Н.В., Безлепкина О.Б. Патогенные варианты гена *TSHR* у детей с дисгенезией щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 76-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl3210>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shreder EV, Vadina TA, Solodovnikova EN, Zakharova VV, Degtyarev MD, Konyukhova MB, Sergeeva NV, Bezlepkina OB. Pathogenic *TSHR* variants in children with thyroid dysgenesis. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):76-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl3210>



## КОГНИТИВНЫЕ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПЕРИОДА МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА: ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ



© С.А. Гаспарян, А.М. Чотчаева\*, С.М. Карпов

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Увеличение численности населения старшей возрастной группы определяет возникновение новых вопросов, связанных с изучением возраст-ассоциированных заболеваний. В женском организме вступление в период менопаузального перехода является началом «старения» репродуктивной функции, что, в свою очередь, приводит к снижению уровней половых гормонов. Выявлена прямая связь между нарушениями соотношений эстрогенов, прогестерона, андрогенов и когнитивной активностью женщин. Данные анатомической локализации рецепторов половых гормонов, механизмы взаимодействия гормонов с этими рецепторами, пути реализации биологических эффектов объясняют действие стероидов на центральную нервную систему. Современные теории «здоровых клеток» и «эуэстрогении» объясняют влияния дополнительных критериев, таких как отсутствие неврологических заболеваний в анамнезе и длительность гипоестрогении, на результат менопаузальной гормональной терапии (МГТ). К дополнительным факторам, способным повлиять на эффект МГТ, относятся состав гормональной терапии, дозы, методы введения, режимы (циклический, непрерывный), длительность лечения, наличие эндокринных заболеваний в анамнезе, в частности сахарного диабета, гинекологический анамнез (паритет, возраст менархе, применение комбинированных оральных контрацептивов), наследственность. В разделах изложены данные литературы о влиянии менопаузального перехода на развитие депрессии, изменения настроения, нарушения сна и ментальные способности. Также описываются данные современных исследований, направленных на объяснение отрицательных эффектов МГТ, описываемых в данных крупных рандомизированных исследований конца XX и начала XXI вв. Противоречивость мнений современных исследователей, возможности нового прочтения результатов более ранних исследований подтверждают необходимость продолжения изучения данной темы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гормональная терапия; менопауза; память; сон; депрессия; теория эуэстрогении; нейростероиды; когнитивная дисфункция.

## COGNITIVE AND PSYCHOEMOTIONAL CHANGES IN MENOPAUSAL TRANSITION: THE POSSIBILITY OF MEDICAL CORRECTION

© Susanna A. Gasparyan, Alina M. Chotchaeva\*, Sergey M. Karpov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

The increasing of older age group in the population determines studying of age related diseases and emergence of new investigations in this area. In Female body, entering the menopausal transition is the start of «aging» of reproductive function and linked with decreasing of sex hormones levels. A direct connection between changes of estrogen, progesterone, androgen ratios and cognitive function of women was revealed. The anatomical localization of sex hormone receptors, the mechanisms of interaction of hormones with these receptors determine the ways of implementing biological effects of steroids on the CNS. Modern theories of «healthy nerve cells» and «eu-estrogenemia» explains the role of additional criteria, such as the absence of neurological diseases history and the duration of hypoestrogenia, to the outcome of menopausal hormone therapy. Additional factors that can affect to MHT action include: the composition of hormone therapy, administration methods, regimens (cyclic, continuous), duration of treatment, history of endocrine diseases, diabetes mellitus, gynecological history (parity, menarche age, COC use), heredity. The sections present the effect of menopausal transition on the development of depression, mood changes, sleep disturbances and mental disabilities. The explanation of negative effects of menopausal hormone therapy to cognitive health is also described by modern point of view. The ambivalent opinions of researchers, the potential of new reading of the results of earlier studies, confirms the necessity of continuing study of this topic.

**KEYWORDS:** hormonal therapy; menopause; memory; sleep; depression; theory of eu-estrogenemia; neurosteroids; cognitive disfunctions.

Возрастная структура мирового населения в XXI в. претерпевает значительные изменения, связанные с увеличением численности населения старше 60 лет в 2,5 раза. Учитывая данную демографическую тенденцию, проблема снижения когнитивной функции и деменции среднего возраста становится все более актуальной [1]. ВОЗ определила целью тысячелетия концепцию политики

«Активного долголетия», которая включает сохранение продуктивности и способности к аналитическому мышлению [2].

МКБ-10 включала в себя понятие «старческой астении», или «старческой хрупкости», основными клиническими проявлениями которой являлись снижение физической и когнитивной активности. Тогда как в МКБ-11

пересмотрено понятие старческой астении в пользу нового термина «aging-related disease» — заболевание, связанное со старением.

При этом известно, что старость — это закономерно наступающий заключительный этап онтогенеза, начало которого в женском организме отождествляется с вступлением в период менопаузы — «старения» репродуктивной системы, приводящей к снижению умственных способностей у женщин среднего возраста в том числе [3].

Дефицит половых гормонов, характерный для данного периода, является генетически детерминированной причиной структурных и функциональных изменений, свойственных стареющему организму [4]. Так, была доказана прямая связь между флюктуацией уровней половых гормонов и функциональной активностью ЦНС, приводящая к ухудшению когнитивной функции в перименопаузе, и это не случайное явление [5–7].

Ряд исследований, проведенных Европейским обществом по менопаузе и андропаузе, подтверждает, что менопаузальный период характеризуется снижением рабочей активности в 8,4 раза, а стресс на работе из-за менопаузальных симптомов (вазомоторных, когнитивных, урогенитальных) становится достаточно распространенной причиной для принятия решения о завершении карьеры.

Современные работодатели, идя в ногу с тенденциями общества и быстро интегрируя новые медиамоделю в повседневную рабочую практику, требуют от сотрудников способностей к постоянному обучению новым технологиям, запоминанию и анализу большого количества информации. Угасание когнитивных способностей женщин в перименопаузе — периоде, когда она обладает всеми возможностями для активного продолжения своей карьеры, является одной из важнейших проблем, нуждающихся в социальной реализации [8].

Активная социальная роль является реальным фактором, способствующим сохранению когнитивной функции в пожилом возрасте [9].

Понятие менопаузального перехода включает период от 4–6 лет до последней менструации. В этот временной интервал у женщин среднего возраста наблюдаются прогрессирующее угасание активности яичников и физиологическая дисфункция гипоталамо-гипофизарной яичниковой системы, связанная с изменениями гормонального фона [10, 11]. Впервые начинают проявляться менопаузальные симптомы: приливы, нарушение сна, перепады настроения, склонность к депрессиям, жалобы на ухудшение памяти, уменьшение скорости реакции, падение работоспособности, снижение либидо, урогенитальный дискомфорт [12]. Проявления неврологической симптоматики, такие как «туман в голове», бессонница и другие нарушения сна, депрессивность, ухудшение способности к познанию, являются одними из основных жалоб женщин в перименопаузе со стороны ЦНС и оказывают выраженное влияние на качество жизни пациенток, работоспособность и общее состояние здоровья [13].

**Целью** нашего обзора литературы явились попытка внести ясность в понимание механизма влияния менопаузального перехода на процесс ухудшения когнитивной функции, а также изучение способности менопаузальной гормональной терапии (МГТ) предотвратить или остановить эти изменения.

## МЕХАНИЗМ СТЕРОИД-ОПОСРЕДОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЦНС

На протяжении различных жизненных этапов у женщин отмечаются выраженные изменения уровней половых гормонов: эстрогенов, прогестерона, андрогенов, от менархе до менопаузы. Эти изменения оказывают значительное воздействие на весь организм, в том числе на ЦНС, и могут быть причиной изменений настроения, работоспособности, поведения и познавательных возможностей [14].

В головном мозге обнаружено большое количество различных форм эстрогеновых рецепторов, которые особенно широко представлены в зонах, отвечающих за память и исполнительную когнитивную функцию, а также очень отличаются по проявлению эффектов [15].

Например, рецепторы эстрогена Er-beta в основном представлены в коре головного мозга, а также в области гиппокампа, в то время как эстрогеновые рецепторы Er-alpha больше всего представлены в холинергических нейронах базальных отделов переднего мозга. Интересным является мнение некоторых авторов о том, что ухудшение памяти и когнитивная дисфункция проявляются не только из-за уменьшения количества эстрогеновых рецепторов той или иной изоформы, но и за счет нарушения соотношения этих рецепторов [16].

Стероидные гормоны, влияющие на ЦНС, называются нейростероидами. Нейростероиды синтезируются как на периферии, так и в центральной/периферической нервной системе путем образования *de novo* из холестерина в нейронах и глиальных клетках. Также этот вид стероидов может быть продуктом местного метаболизма промежуточных стероидов, продуцируемых на периферии и способных к преодолению гематоэнцефалического барьера [14].

Эстрогены реализуют свой эффект посредством ряда нейротрансмиттеров, таких как норадреналин, глутамат, ацетилхолин, серотонин. Холинергическая нейротрансмиттерная система осуществляет влияние эстрогена на состояние памяти. Эстроген обладает нейропротекторным и нейротрофическим эффектами за счет усиления синаптической пластичности, роста нейронов, активации нейрогенеза в гиппокампе, а также защищая нейроны от повреждения и апоптоза. Кроме того, выявлена способность эстрогена к усилению синтеза аденозинтрифосфата и митохондриальному дыханию, что крайне важно для столь энергозатратного органа, как мозг. Доказано антиоксидантное действие эстрогена в головном мозге за счет ингибирования синтеза свободных радикалов и усиления репарации ДНК [14].

Клинические исследования влияния эстрадиола продемонстрировали усиление роста и дифференцировки нервных клеток за счет геномного процессинга и влияния на факторы роста. Также в исследовании эффектов гормональной терапии была обнаружена способность к повышению плотности дендритных шипов и формирования новых синапсов в поле Cornu Ammonis (CA1) гиппокампа и в префронтальном отделе коры головного мозга [14].

Половые гормоны реализуют свои эффекты на мозг в корковых и в подкорковых структурах через геномные и негеномные пути [17].

Большинство исследований с доказанной эффективностью в данной области проведено на животных,

однако считается, что ряд молекулярных и клеточных процессов, осуществляемых посредством модуляции экспрессии генов и активации сигнальных путей в нервной системе, применим и к людям. Половые гормоны осуществляют свое действие через ядерные, мембранные, синаптические рецепторы, а также рецепторы, локализованные в дендритных шипиках, митохондриях. Подобные рецепторы были идентифицированы в клетках глии, обеспечивающих регуляцию синтеза миелина и, соответственно, потенциально играющих значительную роль в патогенезе демиелинизирующих заболеваний [18]. Была обнаружена протективная способность эстрадиола в отношении нейродегенерации при болезни Альцгеймера, являющейся на данный момент наиболее распространенной причиной деменции [18–20]. Подобный эффект связан с противовоспалительными свойствами эстрадиола, участвующего в клиренсе амилоида Beta. Предотвращая отложение этого агрессивного белка, являющегося одной из основных причин нейродегенерации, наравне с хроническим воспалением и митохондриальной дисфункцией, эстрадиол ингибирует преждевременные признаки ментального старения [21].

Противовоспалительный эффект эстрогенов проявляется в снижении нейроинфламации и индуцировании нейроиммуномодуляции, а также нейропротекции в глияльной ткани [22, 23].

Эстрогены и андрогены имеют общие метаболические пути и функциональные свойства. Имеются исследования, подтверждающие благотворный нейропротективный эффект андрогенов на головной мозг, реализуемый при взаимодействии с инсулиноподобным фактором роста 1-го типа.

Другой компонент МГТ — прогестаген также является нейростероидом. Прогестерон — это мощный регулятор нейрогенеза, влияющий на большинство биоэнергетических систем организма. Этот нейростероид действует как по классическому — рецепторному пути, регулируя транскрипцию генов, так и по неклассическому — сигнальному, активируя сигнальные каскады и транскрипцию различных генов [14].

Главными эффектами обоих путей являются нейропролиферативный, антиапоптотический, а также биоэнергетическая регуляция. Прогестерон производится как гонадами, так и олигодендроцитами, которые трансформируют его в дегидропрогестерон и аллопрегнано-лон, регулирующие миелинизацию и моделирующие ГАМК-эргические рецепторы [24].

Несмотря на то что прогестерон, как и эстрадиол, способен к синаптогенезу и увеличению плотности дендритных шипиков, он не обладает долговременным потенцирующим эффектом в поле CA1, что объясняет отсутствие эффекта на формирование эпизодической памяти (в отличие от эстрогена) [14].

Анализ данных современной литературы продемонстрировал возможности непосредственного позитивного влияния половых стероидных гормонов на нейротрофику, нейропролиферацию и нейропротекцию, что позволяет нам рассматривать МГТ как эффективный превентивный и терапевтический метод, направленный на коррекцию когнитивных изменений периода менопаузального перехода.

## ПЕРИМЕНОПАУЗА И КОГНИТИВ

В зарубежной литературе часто встречается описание когнитивной дисфункции в период менопаузального перехода образным выражением «тумана в голове» (brain fog) [25]. Выявлена прямая зависимость между частотой жалоб на ухудшение когнитивной функции (ухудшение результатов тестов на внимание, словесную-вербальную, оперативную-краткосрочную память) и длительностью менопаузы [26]. Отмечается влияние менопаузального статуса на развитие таких симптомов, как беспричинная тревога, депрессивное настроение, беспокойство, нарушения памяти и дисфункция сна [27, 28].

Ряд исследователей описывают значимое снижение памяти и скорости когнитивных процессов, начиная с переходного периода, вследствие не только органических изменений в ЦНС, но и негативного влияния вазомоторных симптомов, дисфункции сна, психоэмоциональных нарушений [9].

Все большую актуальность приобретает теория перименопаузального «критического окна». В основе данной теории лежит современная концепция «эуэстрогении», согласно которой раннее инициирование гормональной терапии в перименопаузальный период способно нивелировать отрицательное влияние репродуктивного старения на когнитив [21].

Дело в том, что эстрогеновые рецепторы, широко представленные в большинстве органов и тканей (подтверждено около 3600 эстрогеновых сигнальных путей), хорошо отвечают на прием эстрогенов, назначенных после короткого периода абстиненции, однако после продолжительного «БЕЗДЕЙСТВИЯ» в условиях гипоестрогемии так называемая «ре-эстрогенизация» с помощью экзогенных эстрогенов может оказаться невозможной [15, 29].

Большая подверженность риску развития деменции женщин по сравнению с мужчинами старшей возрастной группы доказана рядом клинических исследований. Проведенное относительно недавно перекрестное исследование, включавшее женщин ранней возрастной группы, выявило лучшую результативность женщин в задачах на детальную память по сравнению с мужчинами того же возраста [16]. Однако эти половые различия сглаживались в постменопаузальном периоде [30, 31].

По данным ряда современных авторов [14], у пациенток с более высоким уровнем эстрадиола в плазме отмечалась лучшая работоспособность. Другие же исследования не продемонстрировали никакой связи между познанием, когнитивной функцией и уровнями эстрогенов [32]. Но в данном аспекте важно отметить факторы, изменяющие метаболический эффект эстрогена, оказываемый на ЦНС [14]. К таким факторам относятся теории «здоровых клеток» и «критического окна».

## ТЕОРИЯ «ЗДОРОВЫХ КЛЕТОК»

Суть данной теории заключается в том, что поддержание гликолитического метаболизма экзогенным эстрогеном возможно только в здоровых нервных клетках, а в условиях нейродегенерации патологическая нагрузка на измененные клетки усугубляется, что приводит к негативным результатам применения эстрогеновой/эстроген-гестагеновой терапии.

В клинических моделях окислительного стресса, нейротоксичности, ишемии и апоптоза с использованием здоровых нервных тканей (без предварительного моделирования нейродегенеративных патологических изменений) ряд исследований отмечает нейропротективный эффект эстрадиола [2].

### ТЕОРИЯ «КРИТИЧЕСКОГО ОКНА»

Концепция данной теории основана на понятии о «эуэстрогении», которая объясняет лучший ответ на гормональную терапию, инициированную до момента наступления выраженного эстрогенного дефицита, например, в периоде менопаузального перехода. Установлено, что более длительное воздействие эндогенных эстрогенов может быть связано с лучшими когнитивными способностями женщин старшего возраста.

Недавнее клиническое исследование 1315 женщин продемонстрировало прямую корреляцию показателей вербальной памяти с продолжительностью фертильного периода (чем больше возраст естественной или хирургической менопаузы, тем лучше показатели вербальной памяти) [17].

В другом исследовании, включившем 3602 женщины, более длительный период фертильности не был связан со снижением риска деменции.

Несмотря на глубокую связь между половыми гормонами и когнитивной функцией, эффект заместительной гормональной терапии на способность к познанию, а также нейропротекторные, нейротрофические и нейропролиферативные действия гормонов все еще остаются противоречивыми. Существует ряд исследований, исключающих когнитивные преимущества эстрогеновой или комбинированной эстроген-гестагенной терапии у пациенток старше 65 лет в поздней постменопаузе без сопутствующей деменции.

Несмотря на распространенность жалоб на ухудшение памяти в перименопаузальном периоде, результатов продолжительных исследований, демонстрирующих влияние гормональных изменений на когнитивную функцию, недостаточно [14].

Большая часть лонгитюдных исследований когнитивной дисфункции была сосредоточена на пациентах старше 65 лет. Только два продолжительных когортных исследования продемонстрировали результаты для женщин, переживающих менопаузу, это исследования QIWI и SWAN.

Согласно обзору G. Greendale и соавт. (2011), в обоих исследованиях отмечалось значительное снижение когнитивной функции, особенно в перименопаузе. Об этом свидетельствует снижение «эффекта обучения» при когнитивной оценке в динамике, а не снижение когнитивных способностей [18].

В первом исследовании, QIWI, наблюдение проводилось за женщинами в перименопаузальном периоде в течение 18 мес.

Во втором исследовании, SWAN, наблюдение проводилось за женщинами в пери- и постменопаузе в течение 4 лет. Анализ данных результатов исследований направлен на устранение пробелов в нашем понимании когнитивных эффектов гормональной терапии в перименопаузальном периоде. Исследование включило

2362 пациентки в перименопаузе, ранней перименопаузе и постменопаузе. В течение 4 лет проводилась оценка когнитивной активности на фоне МГТ по следующим показателям: скорость обработки, SDMT (тест модальности символьных цифр), вербальная память (EVMТ-тест памяти восточного Бостона) и рабочая память (размах цифр в обратном направлении). По результатам данного исследования отмечались более высокие показатели при повторном определении SDMT у пациенток, начавших терапию в перименопаузе, ранней пери- и постменопаузе, в то время как аналогичные показатели пациенток в поздней постменопаузе никак не улучшались. Показатели EVMТ улучшались у пациенток в период пре- и постменопаузы, но не увеличивались во время ранней и поздней перименопаузы. По шкалам SDMT и EVMТ пациентки в постменопаузе, принимающие гормональную терапию, продемонстрировали более низкие когнитивные способности по сравнению с когортой пациенток в перименопаузе, но показатели пациенток в постменопаузе, не получающих гормональную терапию, не отличались от показателей пациенток в перименопаузе. По результатам данного исследования, начало приема гормонов до прекращения менструации имело положительный эффект, в то время как инициирование гормональной терапии в постменопаузе оказывало отрицательное влияние на когнитивные функции [18].

Исследование SWAN проводится с 1996 г. В нем принимали участие женщины на протяжении всего менопаузального перехода. В ближайшее время ожидаются новые результаты данного лонгитюдного исследования, которые позволят нам сделать выводы о долгосрочных последствиях гормональных изменений у женщин среднего возраста.

В то время как множественные фундаментальные научные труды выявляли многообещающие результаты эффективного влияния гормональной терапии на предотвращение когнитивной дисфункции, ряд клинических испытаний, таких как WHI (инициатива женского здоровья) и WHIMS (исследование памяти инициативы женского здоровья), выявили значительные риски, в том числе отрицательный эффект на когнитивную функцию, связанный с МГТ [21].

**Исследование WHI.** Исследование проводилось с 1993 по 1998 гг., в нем приняли участие 161 809 женщин в возрасте от 50 до 79 лет. В испытании гормональной терапии более 27 000 женщин были разделены на три группы, получавшие перорально: 1) комбинацию эстрогена (СЕЕ, конъюгированный лошадиный эстроген) и прогестерона (МПА, медроксипрогестерона ацетат); 2) только СЕЕ (при гистерэктомии); 3) плацебо. Исследование проводилось в течение 5,2 года, после чего было прекращено из-за неблагоприятных исходов, а именно повышения частоты инвазивного рака молочной железы в 1-й группе и повышения риска инсультов и тромбозов в 1-й и 2-й группах.

**Исследование WHIMS.** Данное исследование включало 4532 женщины в постменопаузе из исследования гормональной терапии WHI, которым на момент начала исследования было 65 лет и более и у которых не было клинических признаков деменции. Женщины в данном исследовании каждые полгода проходили когнитивные опросники и ежегодно — когнитивные тесты. Результа-



ты этого исследования продемонстрировали, что пациентки из 1-й группы WHI обеспечивались минимальной защитой когнитивных функций, а скорее, МГТ повысила вероятность развития деменции. Данные результаты отмечались не только клинически, но и инструментально. Более детальное исследование в рамках WHIMS, включающее в себя сравнительный анализ результатов МРТ у пациентов из исследуемых клинических групп, ранее получавших гормональную терапию в рамках WHI, выявило снижение объема гиппокампа, лобных долей и всего мозга, хотя не было представлено доказательств, позволяющих предположить различия между группами в ишемической нагрузке. Также необходимо отметить, что на исходном этапе данного исследования было обнаружено, что повышенная нагрузка на белое вещество и более низкие когнитивные функции являются предикторами неблагоприятного эффекта гормональной терапии, выражающегося в усугублении когнитивной дисфункции и снижении неврологического статуса. Важно отметить, что все пациентки получали лечение спустя несколько лет после менопаузального перехода [14].

При вторичном анализе данных WHIMS (WHIMS-Y, исследование памяти в рамках инициатив женского здоровья — молодые) были проанализированы 1326 пациенток от 50 до 55 лет из исследования WHI, которые начали принимать гормональную терапию вскоре после менопаузы. M. Espeland и соавт. (2013) показали, что у этой группы пациентов не наблюдалось ухудшения или статистически значимого улучшения когнитивной функции в течение следующих нескольких лет после прекращения МГТ. У пациенток, принимавших МГТ в возрасте 65–79 лет, отмечалось значимое снижение когнитивного статуса, памяти и работоспособности [22].

Последующие исследования продемонстрировали, что основной причиной столь противоположных результатов является различие в возрасте начала гормональной терапии, что подтверждает теорию «критического окна», в которой время инициирования гормональной терапии является ключевым фактором, обеспечивающим положительный эффект лечения.

Так, пациентки, принимающие МГТ в перименопаузальном периоде, демонстрировали лучшие показатели вербальной памяти по сравнению с женщинами, не получавшими МГТ, у которых отмечалось прогрессирующее снижение работоспособности (результаты оценивались через несколько лет спустя после лечения). Схожие результаты демонстрировались в исследовании женщин, использовавших МГТ непосредственно после овариэктомии.

В исследовании, включавшем 428 пациенток, начавших гормональную терапию в возрасте до 56 лет, были продемонстрированы результаты, превосходящие таковые у пациенток, начавших применение МГТ после 56 лет, при оценке общих когнитивных показателей, скорости психомоторной реакции, беглости речи. Вторая группа пациенток данного исследования, получающих гормональную терапию позже 56 лет, продемонстрировала ухудшение способности к познанию по сравнению с контрольной группой пациенток, не получавших МГТ.

Другие данные, сравнивающие пациенток в перименопаузальном периоде со средним возрастом 48,8 года,

начавших лечение и получавших его в течение 5,2 года, с пациентками, использующими гормональную терапию в течение 14,3 года, а также с контрольной группой пациенток, никогда не применявших МГТ, продемонстрировали явный положительный эффект у 1-й группы по сравнению с контролем по показателям умственной гибкости, когнитивному функционированию [14].

Ряд клинических исследований продемонстрировал преимущество раннего начала гормональной терапии, иницированного непосредственно перед переходом в менопаузу, в сравнении с постменопаузой.

Опубликованы исследования, в которых [14] было отчетливо видно снижение частоты когнитивной дисфункции при иницировании гормональной терапии в рамках первых 2–3 лет после перехода к менопаузе, а при последующем обследовании этих пациенток спустя 5 и 15 лет нарушение когнитивных функций отмечалось на 64% реже.

При оценке беглости речи и состояния вербальной памяти у 727 женщин, начавших гормональную терапию вскоре после наступления менопаузы, результаты были значительно лучше, чем у пациенток, не использовавших гормональную терапию.

Все описанные выше исследования подтверждают гипотезу «критического окна», демонстрирующую прямую зависимость результатов лечения от времени старта МГТ. Следовательно, старт гормональной терапии должен соответствовать периоду менопаузального перехода, не дожидаясь симптомов «истощения эстрогенов».

Ряд исследователей оценивают время старта МГТ как вторичный фактор по отношению к теории «здоровых клеток» (неизменной митохондриальной биоэнергетики), ориентируясь на клинические и инструментальные результаты WHIMS у пациенток старше 65 лет [33, 34].

Отрицательные результаты в виде снижения показателей вербальной памяти даже при начале гормональной терапии вскоре после менопаузы (в среднем 52 года) у пациенток из исследования WHIMS, получавших комбинацию эстрогена СЕЕ и синтетического прогестина МПА, в работе Нильсона и Бринтона объясняются антагонизмом МПА, противодействующим нейропротекторному эффекту СЕЕ. Ими было проведено исследование *in vitro*, по результатам которого было выявлено неблагоприятное воздействие комбинации СЕЕ+МПА на нейроны гиппокампа, способствующее ухудшению вербальной памяти. Так, было продемонстрировано влияние состава гормональной терапии на результат лечения наравне с путем введения и схемой приема (циклическая/непрерывная МГТ).

Изучая данные полученных результатов, большинство исследователей пришли к выводу о необходимости более тщательного подбора МГТ, компоненты которой не будут обладать антагонизмом, а тем более отрицательным влиянием на способность к познанию и показатели памяти. С данной целью возможно применение биохимически нейтральных прогестагенных компонентов, например дидрогестерона, который за счет своего селективного влияния на рецепторы способен изменять ментальные функции и свободно реализовывать свой нейропротективный эффект путем регуляции митогенактивированной протеинкиназы, активируя сигнальные пути нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который модулирует метаболизм нейронов [14].

Было показано, что все описанные выше факторы влияют на результаты лечения независимо от сроков. В крупных исследованиях ELITE и WISH были выявлены дополнительные данные репродуктивного анамнеза, способные к искажению результатов эффекта гормональной терапии. К таким факторам относятся: возраст менархе, количество беременностей, возраст, при котором наступила последняя беременность, продолжительность репродуктивного периода, применение комбинированных оральных контрацептивов в анамнезе. Все вышеописанное положительно коррелирует с когнитивным статусом в пожилом возрасте [35].

Формирование теорий «критического окна», «здоровых клеток», а также открытие множества факторов, влияющих на результат МГТ, стимулировало исследователей к дальнейшему поиску возможных показателей, искажающих эффекты гормональной терапии.

В новой работе, посвященной влиянию соматических заболеваний на результат гормональной терапии, M. Espeland и соавт. [22] выявили вариабельность данных WHIMS и прямую зависимость от наличия у пациентки сахарного диабета 2-го типа. Так, пациентки с сахарным диабетом 2-го типа, применяющие только эстрогены, имели более высокий риск когнитивной дисфункции и возможной деменции в сравнении с той же возрастной группой с/без диабета в анамнезе, не получавших гормональную терапию. Не было отмечено связи наличия сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, артериальной гипертензии в анамнезе с первичным когнитивным статусом. Результаты исследований сохранялись в течение 10 лет после прекращения терапии.

M. Espeland и соавт. [22] утверждают, что пациентки, имеющие метаболическую зависимость от кетогенеза (тип метаболизма, развивающийся при сахарном диабете), испытывают усугубление метаболической дисрегуляции при МГТ. Экзогенные эстрогены, вероятно, подавляют сформированные кетогенные процессы, при том, что гликолитический метаболизм еще не смог восстановиться, что и приводит к усугублению биоэнергетической дисрегуляции. Пациентки из 1-й группы (CEE+МПА) с наличием сахарного диабета, скорее всего, не демонстрировали выраженной когнитивной дисфункции за счет антагонистического эффекта МПА, подавляющего влияние эстрогена на кетогенный метаболизм.

Для объяснения столь противоречивых результатов и разрешения сохраняющихся разногласий в научной литературе по поводу преимуществ и рисков гормональной терапии на когнитивный статус было разработано исследование KEEPS-Cog.

KEEPS-Cog — это вспомогательное исследование большого научного труда KEEPS (изучение эффектов гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему), разработанное для подробного анализа изменений в познании и настроении на фоне старта гормональной терапии в период менопаузального перехода. Результаты KEEPS-Cog были аналогичны WHIMS-Y [33].

В исследовании KEEPS-Cog приняли участие 662 женщины, применяющие комбинацию: 1) трансдермальный эстрадиол и микронизированный прогестерон; 2) низкие дозы CEE и микронизированный прогестерон; 3) плацебо. Старт гормональной терапии у всех этих женщин был в раннем менопаузальном периоде, а резуль-

таты не продемонстрировали статистически значимого увеличения или снижения показателей памяти, концентрации внимания по сравнению с плацебо, но в то же время пациентки из 2-й группы, принимавшие пероральный CEE, продемонстрировали снижение симптомов депрессии и тревоги в течение следующих 4 лет. Все пациентки данного исследования не подвергались ни гистерэктомии, ни оофорэктомии. Исследователи KEEPS-Cog применяли трансдермальную форму эстрогена, а также более низкую CEE, чем исследователи WHIMS. Режим введения препаратов был циклическим для максимального приближения к естественным циклическим изменениям женского организма, в то время как в WHIMS использовали непрерывное введение МПА [36].

Описанные выше ключевые различия в дизайне исследования, выборке пациенток, вероятно, способствовали расхождению результатов между KEEPS-Cog и WHIMS. Планируется повторная оценка участников исследования KEEPS в новом исследовании KEEPS-Continuation Study, которое будет проведено спустя 10 лет от KEEPS. В нем планируется оценить лонгитюдные когнитивные и психоэмоциональные эффекты МГТ, а также корреляты нейровизуализации мозга и наличие биомаркеров риска болезни Альцгеймера.

Еще одно крупное рандомизированное исследование ELITE сравнивало результаты раннего и более позднего старта МГТ. Оно включало пациенток следующих возрастных групп: 1) в пределах первых 6 лет от менопаузы; 2) от 10 лет и более в постменопаузе. Все пациентки получали пероральный эстрадиол в течение 5 лет. Результаты не показали улучшения или ухудшения когнитивных функций у молодых женщин. Но, в отличие от данных WHIMS, у пациенток в поздней возрастной группе (более 10 лет после менопаузы) не было выявлено отрицательного воздействия на когнитивную функцию [14].

Результаты крупного рандомизированного «исследования здоровья медсестер», включившего 13 807 женщин от 70 до 80 лет, подтвердили теорию «критического окна». При длительном применении эстрогенов (не менее 5 лет) или комбинации эстрогена и прогестерона результаты большинства тестов на оценку когнитивных функций значительно ухудшались по сравнению с пациентами, не применявшими гормональную терапию [14].

Несмотря на противоречивость и неоднозначность результатов современных исследований, большинство ученых сходятся во мнении о благоприятном воздействии раннего старта МГТ у пациенток с первичными признаками гипоестрогении, такими как ночная потливость, вазомоторные симптомы, нарушения сна, ухудшающими качество жизни.

## ПЕРИМENOПАЗА И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

На протяжении жизни женщины более подвержены депрессиям и эмоциональной уязвимости, особенно в такие периоды, как лютеиновая фаза менструального цикла, беременность, послеродовой период и менопаузальный переход. Депрессия, перепады настроения, бессонница, ночные пробуждения, ранние пробуждения, скорее всего, тесно связанные между собой, требуют подробного изучения и специального лечения [37–39].

Современные исследования показывают, что на уровень настроения в перименопаузе может влиять множество других факторов, таких как психосоциальные, общесоматические, демографические, уровень образования, трудоустроенность, семейное положение, курение, бездетность, тревожность, предменструальный синдром, эпизоды послеродовой депрессии в анамнезе, стрессовые жизненные события (смерть партнера или близких родственников), индекс массы тела, самооценка (неудовлетворенность своей внешностью и качеством жизни очень распространены у женщин в периоде менопаузального перехода) [37, 38].

Доказано влияние возраста, индекса массы тела, уровня физической активности и других факторов образа жизни на интенсивность симптомов менопаузы, а именно на психоэмоциональное состояние женщин. Уровень самооценки обратно коррелирует с уровнем депрессии и тревогой, а также рядом вазомоторных симптомов [14].

Несмотря на отсутствие полной ясности механизма влияния эстрогенов на психоэмоциональное состояние в перименопаузальном периоде, следует учитывать их роль на развитие перименопаузальной депрессии [40].

Как указано ранее, эстрадиол (E2) обладает способностью к регуляции синтеза, метаболизма и проявления эффектов классических нейротрансмиттеров, таких как серотонин, дофамин и норадреналин. Также выявлено стимулирующее действие эстрогена на нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), являющийся важным нейропротекторным веществом, дефицит которого доказан в патогенезе депрессии [41].

Прогестерон и его метаболит аллопрегненалон способны ингибировать синаптическую передачу, стимулируя ГАМК-эргическую систему и реализуя тем самым анксиолитический эффект, схожий с действием бензодиазепинов. У людей понижение уровня аллопрегненалона связано с депрессией. Негативное влияние на когнитивные способности женщин, выявленное в ряде исследований, объясняется ГАМК-эргическим эффектом прогестерона на гиппокамп [14].

Австралийское продолжительное исследование женского здоровья, включившее 5336 женщин, продемонстрировало зависимость риска возникновения депрессии от наличия и объема перенесенного оперативного вмешательства на репродуктивных органах. Так, у пациенток с гистерэктомией и оофорэктомией риск развития депрессии был на 44% процента выше, чем у пациенток с интактной маткой и яичниками (контрольная группа). У пациенток с гистерэктомией и интактными яичниками риск возникновения депрессивного синдрома на 20% выше, чем у пациенток из контрольной группы [42].

Аналогичные результаты повышения риска депрессии в период менопаузального перехода были получены при анализе данных других крупных продолжительных исследований. Например, Гарвардское исследование настроения и циклов среднего возраста, Австралийское исследование женского здоровья, Сизтлское исследование здоровья женщин среднего возраста [43]. Проанализировав данные этих исследований, J.L. Gordon и соавт. [44] подчеркивают, что в патогенезе большого депрессивного расстройства большее значение имеет флюктуация половых гормонов, а не их уровень.

Было проведено исследование, в котором приняли участие 203 женщины в пременопаузе, наблюдавшиеся в течение 14 лет и прошедшие естественную менопаузу. Результаты его продемонстрировали, что риск депрессивных симптомов был значительно выше в переходный период менопаузы по сравнению с постменопаузой [14]. Это и другие исследования позволили сформировать гипотезу Penn Ovarian Aging Study (POAS), заключающуюся в том, что выраженность депрессивных симптомов увеличивается в перименопаузе и снижается в течение нескольких лет после менопаузы.

В одном из рандомизированных исследований оценивалось влияние МГТ на риск возникновения депрессивного расстройства в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периодах. Работа включала в себя 172 женщины, разделенные на две группы: 1) получали трансдермальный E2 в сочетании с пероральным микро-низированным прогестероном в циклическом режиме, 2) группа плацебо-контроля. В результате пациентки из 1-й группы проявляли значительно меньший риск развития депрессивных симптомов по сравнению с участницами из контрольной группы, получавшими плацебо, в соотношении 32,3%/17,3% соответственно [44, 45]. Этот эффект больше проявлялся при старте терапии в раннюю перименопаузальную стадию [38].

Как следует из недавно опубликованных рекомендаций Р. Maki и соавт. [46], несмотря на способность эстрогенов усиливать реакцию на антидепрессанты у пациенток среднего и пожилого возраста, назначать МГТ все же рекомендуется при наличии других симптомов менопаузы, например вазомоторных.

Различия в методологии, используемой для оценки репродуктивной стадии психического состояния, противоречивы в различных исследованиях и влияют на объективность анализа результатов. Большая часть литературы о психическом здоровье женщин рассматривает период менопаузального перехода как фактор риска развития депрессивного расстройства [37].

Опубликованы данные исследования, согласно которым не удалось выявить каких-либо статистически значимых эффектов применения гормональной терапии у женщин в постменопаузе, не страдающих депрессией.

В трудах ряда современных авторов [14] также не было продемонстрировано значимых изменений после 20 нед применения перорального E2 по сравнению с плацебо у пациенток, не страдающих депрессией перименопаузального возраста.

Анализ результатов исследований, схожих с указанными выше, показал, что не рекомендуется превентивный прием МГТ без симптомов депрессии и нарушения настроения, несмотря на очевидное благотворное влияние на психоэмоциональное состояние женщин в перименопаузе. При наличии у пациентки депрессивных симптомов, а также других сопутствующих симптомов менопаузы, например вазомоторных, МГТ окажет положительный эффект, в том числе за счет способности потенцирования эффекта антидепрессантов [47].

При решении вопроса терапии депрессивного расстройства пациенток в менопаузе необходимо точно установить этиологию депрессивных симптомов для дифференцировки пациенток с эпизодами депрессий в анамнезе от пациенток с депрессией менопаузаль-

ного перехода. В первом случае пациенткам рекомендуется терапия антидепрессантами как препаратами первой линии [47]. Для 2-й группы пациенток возможно рассмотрение гормональной терапии наравне с немедикаментозными методами лечения (например, физические упражнения, правильное питание и здоровый сон) [48].

### НАРУШЕНИЕ СНА В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Женщины среднего возраста в перименопаузе часто жалуются на нарушение качества сна, уменьшение длительности сна, прерывистый сон и ночное апноэ. Начавшись в перименопаузе, эти жалобы усугубляются в постменопаузальном периоде [49].

Нарушение сна остается серьезным фактором риска развития патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, метаболического синдрома и ожирения, а также психоэмоциональной дисфункции, что приводит к снижению качества жизни и работоспособности [2].

Проблемы со сном можно разделить на три группы: трудности с засыпанием, многократные ночные пробуждения/прерывистый сон и ранние пробуждения. Продолжительное исследование более чем 3000 женщин перименопаузального периода на протяжении 8 лет продемонстрировало, что прерывистый сон и ночные пробуждения были наиболее ранней и распространенной жалобой [50, 51].

Интересные данные получены в отношении влияния вида (хирургическая/естественная) менопаузы на нарушения сна. Так, хирургическая менопауза связана с более серьезными нарушениями сна, чем естественная, а риск развития тяжелых вазомоторных симптомов значительно выше у пациенток после двусторонней оофорэктомии в сравнении с женщинами с естественной менопаузой.

Большинство исследований указывает на тесную связь нарушений сна с вазомоторными симптомами. Данные исследования SWAN продемонстрировали, что пациентки с умеренными и тяжелыми приливами (часто 6–14 в сутки) почти в 3 раза чаще страдают от ночных пробуждений в отличие от не имеющих их [14].

На качество сна в перименопаузальном периоде также оказывают влияние другие проблемы: ожирение, эндокринопатии, заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, наруше-

ния мочеиспускания, хронические болевые синдромы, курение, злоупотребление кофеином, использование нейроактивных препаратов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, бронходилататоров, противоэпилептических средств, заместительная гормональная терапия при нарушениях функции щитовидной железы [49].

Доказано влияние комбинированной МГТ на улучшение качества сна как у пациенток с вазомоторными симптомами (за счет уменьшения ночного потоотделения и др.), так и без вазомоторных симптомов (за счет ГАМК-эргического седативного эффекта прогестативных).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ данных литературы продемонстрировал полярность мнений современных исследователей относительно влияния МГТ на когнитивные функции женского организма в периоде менопаузального перехода, исходя из концепции «эуэстрогенемии». Это требует дальнейших продолжительных наблюдений за эффектами гормональной терапии с учетом возраста начала старта, состава, доз и схем применения препарата, тщательного анализа анамнестических данных и объективной оценки исходного соматического и когнитивного состояния женщины.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования:** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Гаспарян С.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Чотчаева А.М. — существенный вклад в получение и анализ данных, интерпретацию результатов, написание статьи; Карпов С.М. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. Деменция. 2020. [World Health Organization [Internet]. *Dementia*. 2020. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Ссылка активна на 10.01.2023.
2. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4)
3. Maki PM, Thurston RC. Menopause and brain health: hormonal changes are only part of the story. *Front Neurol*. 2020;11(6):421–427. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.562275>
4. Rudnicka E, Napierala P, Podfigurna A, et al. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020;139(6):6–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
5. Karlamangla AS, Lachman ME, Han W, et al. Evidence for cognitive aging in midlife women: study of women's health across the nation. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169008. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169008>
6. Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Баранов И.И., и др. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — №3. — С. 210–221. [Ashrafian LA, Balan VE, Baranov II, et al. Algorithms for menopausal hormone therapy during the period of peri- and postmenopause. Joint position statement of RSOAG, RAM, AGE, RAOP experts. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(3):210–221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.210-221>



7. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А., и др. *Очерки эндокринной гинекологии*. М.: Медиабюро Статус Презенс; 2020. [Radzinskii VE, Khamoshina MB, Raevskaia OA, et al. *Ocherki endokrinnoi ginekologii*. Moscow: Mediabiuro Status Prezents; 2020. (In Russ.)].
8. Гаспарян С.А., Дросова Л.Д., Карпов С.М., и др. Использование менопаузальной гормональной терапии в коррекции когнитивных нарушений у женщин в климактерическом периоде // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — №12. — С. 157-162. [Gasparyan SA, Drosova LD, Karpov SM, et al. Use of menopausal hormone therapy in the correction of cognitive impairment in menopausal women. *Obstetrics and gynecology*. 2018;(3):157-162. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.157-162>
9. Dause TJ, Kirby ED. Aging gracefully: social engagement joins exercise and enrichment as a key lifestyle factor in resistance to age-related cognitive decline. *Neural Regen Res*. 2019;14(1):39-42. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243698>
10. Гаспарян С.А., Дросова Л.Д., Хрипунова А.А. Влияние низких доз дроспиренона и 17β-эстрадиола на коррекцию проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузе // *Медицинский Совет*. — 2017. — №2. — С. 82-86. [Gasparyan SA, Drosova LD, Khripunova AA. The effect of low-dose drospirenone and 17β-estradiol for correction of the manifestations of climacteric syndrome in postmenopausal women. *Medical Council*. 2017;(2):82-86. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-82-86>
11. Гаспарян С.А., Василенко И.А., Папикова К.А., и др. Менопауза: вверх по лестнице, ведущей вниз // *Медицинский Совет*. — 2020. — №13. — С. 76-83. [Gasparyan SA, Vasilenko IA, Papikova KA, et al. Menopause: up the stairs leading down. *Medical Council*. 2020;(13):76-83. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-76-83>
12. Дубровина С.О. Рациональный подход к гормональной терапии у женщин старше 40 лет // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — №7. — С. 112-116. [Dubrovina SO. Rational approach to hormonal therapy among women after 40 years. *Obstetrics and gynecology*. 2019;(7):112-116. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.112-116>
13. Российское общество акушеров-гинекологов. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2021. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. *Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; 2021. (In Russ.)].
14. Gava G, Orsili I, Alvisi S, et al. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: The role of menopause hormone therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55100668>
15. Turner RJ, Kerber LJ. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*. 2017;24(9):1086-1097. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000895>
16. Rentz DM, Weiss BK, Jacobs EG, et al. Sex differences in episodic memory in early midlife: impact of reproductive aging. *Menopause*. 2017;24(4):400-408. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000771>
17. Kuh D, Cooper R, Moore A, et al. Age at menopause and lifetime cognition: Findings from a British birth cohort study. *Neurology*. 2018;90(19):e1673-e1681. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005486>
18. Greendale GA, Han W, Huang M, et al. Longitudinal assessment of physical activity and cognitive outcomes among women at midlife. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213227. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3227>
19. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;12(6):l665. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l665>
20. Imtiaz B, Taipale H, Tanskanen A, et al. Risk of Alzheimer's disease among users of postmenopausal hormone therapy: A nationwide case-control study. *Maturitas*. 2017;(98):7-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.01.002>
21. Morgan KN, Derby CA, Gleason CE. Cognitive changes with reproductive aging, perimenopause, and menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):751-763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.011>
22. Espeland MA, Brinton RD, Hugenschmidt C, et al. WHIMS Study Group. Impact of type 2 diabetes and postmenopausal hormone therapy on incidence of cognitive impairment in older women. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2316-2324. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1385>
23. ThyagaRajan S, Hima L, Pratap UP, et al. Estrogen-induced neuroimmunomodulation as facilitator of and barrier to reproductive aging in brain and lymphoid organs. *J Chem Neuroanat*. 2019;95(6):6-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2018.02.008>
24. Engler-Chiurazzi EB, Brown CM, Povroznik JM, Simpkins JW. Estrogens as neuroprotectants: Estrogenic actions in the context of cognitive aging and brain injury. *Prog Neurobiol*. 2017;157(3):188-211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.008>
25. Jaff NG, Maki PM. Scientific insights into brain fog during the menopausal transition. *Climacteric*. 20m21;24(4):317-318. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1892627>
26. Reuben R, Karkaby L, McNamee C, et al. Menopause and cognitive complaints: are ovarian hormones linked with subjective cognitive decline? *Climacteric*. 2021;24(4):321-332. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1892627>
27. Dotlic J, Radovanovic S, Rancic B, et al. Mental health aspect of quality of life in the menopausal transition. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2021;42(1):40-49. doi: <https://doi.org/10.1080/0167482X.2020.1734789>
28. Morgan KN, Derby CA, Gleason CE. Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):751-763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.011>
29. Hara Y, Waters EM, McEwen BS, et al. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifespan. *Physiol Rev*. 2015;95(3):785-807. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2014>
30. Gava G, Visconti M, Salvi F, et al. Prevalence and psychopathological determinants of sexual dysfunction and related distress in women with and without multiple sclerosis. *J Sex Med*. 2019;16(6):833-842. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.03.011>
31. McCarrey AC, Resnick SM. Postmenopausal hormone therapy and cognition. *Horm Behav*. 2015;74(6):167-172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.018>
32. Denley MCS, Gattford NJF, Sellers KJ, Srivastava DP. Estradiol and the development of the cerebral cortex: An unexpected role? *Front Neurosci*. 2018;12(6):6-11. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00245>
33. Kantarci K, Lowe VJ, Lesnick TG, et al. Early postmenopausal transdermal 17β-estradiol therapy and amyloid-β deposition. *J Alzheimers Dis*. 2016;53(2):547-556. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-160258>
34. Kantarci K, Tosakulwong N, Lesnick TG, et al. Effects of hormone therapy on brain structure: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87(9):887-896. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002970>
35. Karim R, Dang H, Henderson VW, et al. Effect of reproductive history and exogenous hormone use on cognitive function in mid- and late life. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(12):2448-2456. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.14658>
36. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: Findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLOS Med*. 2015;12(6):e1001833. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001833>
37. Guérin E, Goldfield G, Prud'homme D. Trajectories of mood and stress and relationships with protective factors during the transition to menopause: results using latent class growth modeling in a Canadian cohort. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(6):733-745. doi: <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0755-4>
38. Soares CN. Depression and menopause: An update on current knowledge and clinical management for this critical window. *Med Clin North Am*. 2019;103(4):651-667. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.03.001>
39. Bruyneel M. Sleep disturbances in menopausal women: Aetiology and practical aspects. *Maturitas*. 2015;81(3):406-409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.017>
40. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):714-726. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0111>

41. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety*. 2015;32(8):539-549. doi: <https://doi.org/10.1002/da.22391>
42. Wilson L, Pandeya N, Byles J, et al. Hysterectomy and incidence of depressive symptoms in midlife women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27(4):381-392. doi: <https://doi.org/10.1017/S2045796016001220>
43. Hickey M, Schoenaker DA, Joffe H, et al. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study. *Menopause*. 2016;23(12):1287-1293. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000712>
44. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal transition. *Menopause*. 2016;23(3):257-266. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000528>
45. Metcalf CA, Johnson RL, Freeman EW, et al. Influences of the menopause transition and adverse childhood experiences on peripheral basal inflammatory markers. *Brain Behav Immun Health*. 2021 Jun 1;15:100280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100280>
46. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Board of trustees for the North American Menopause Society (NAMS) and the women and mood disorders task force of the National Network of Depression Centers. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause*. 2018;25(10):1069-1085. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001174>
47. Green SM, Key BL, McCabe RE. Cognitive-behavioral, behavioral, and mindfulness-based therapies for menopausal depression: a review. *Maturitas*. 2015;80(1):37-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.10.004>
48. Юренева С.В., Ермакова Е.И. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе // *Медицинский совет*. — 2017. — №2. — С. 76-80. [Yureneva SV, Ermakova EI. Evaluation of the effectiveness of alternative treatments for menopausal symptoms in postmenopausal women. *Medical Council*. 2017;(2):76-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-76-80>
49. Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, et al. Sleep disorders in postmenopausal women. *J Sleep Disord Ther*. 2015;4(5):212.
50. Baker FC, de Zambotti M, Colrain IM, Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018;10(6):73-95. doi: <https://doi.org/10.2147/NSS.S125807>
51. Bruyneel M. Sleep disturbances in menopausal women: Aetiology and practical aspects. *Maturitas*. 2015;81(3):406-409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.017>

Рукопись получена: 30.11.2022. Одобрена к публикации: 01.02.2023. Опубликовано online: 28.02.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Чотчаева Алина Маратовна [Alina M. Chotchaeva]**; адрес: Россия, 355029, Ставрополь, ул. Мира, д. 430 [address: 430 Mira street, 350029 Stavropol, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1455-8473>; e-mail: [chotchaeva.alina96@gmail.com](mailto:chotchaeva.alina96@gmail.com)

**Гаспарян Сусанна Арташесовна**, д.м.н., профессор [Susanna A. Gasparyan, MD, PhD, Professor]; e-mail: [Prof-gasp55@yandex.ru](mailto:Prof-gasp55@yandex.ru)

**Карпов Сергей Михайлович**, д.м.н., профессор [Sergey M. Karpov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0163-8335>; SPIN-код: 3890-9809; e-mail: [karpov25@rambler.ru](mailto:karpov25@rambler.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Гаспарян С.А., Чотчаева А.М., Карпов С.М. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у женщин периода менопаузального перехода: возможности медикаментозной коррекции // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 86-95. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13205>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Gasparyan SA, Chotchaeva AM, Karpov SM. Cognitive and psychoemotional changes in menopausal transition: the possibility of medical correction. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):86-95. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13205>

